

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-026607

(43)Date of publication of application : 29.01.2003

(51)Int.Cl.

A61K 47/38  
A61K 31/4045  
A61K 31/4706  
A61K 31/496  
A61K 31/58  
A61K 47/32  
A61K 47/36  
A61K 47/40  
A61K 47/42

(21)Application number : 2002-181314

(71)Applicant : PFIZER PROD INC

(22)Date of filing : 21.06.2002

(72)Inventor : CURATOLO WILLIAM JOHN  
DWAYNE THOMAS FREESEN

(30)Priority

Priority number : 2001 300314 Priority date : 22.06.2001 Priority country : US

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING MEDICINE AND CONCENTRATION-  
ENHANCING POLYMER

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a pharmaceutical composition comprising a medicine and a concentration-enhancing polymer.

SOLUTION: This composition comprises (a) the medicine in a solubility-improved form which provides, at least one of a dissolved medicine in use that exceeds an equilibrium concentration in the lowest solubility form of the medicine and a dissolution rate that exceeds a dissolution rate in the lowest solubility form of the medicine and (b) the concentration-enhancing polymer which is present in a sufficient amount so that the composition provides, after use, a maximum concentration of the medicine that is at least 1.25-fold a maximum concentration of the medicine provided by a control composition, in which the control composition is an equivalent quantity of the medicine in the solubility-improved form alone, and in which the solubility-improved medicine form is selected from the group consisting of medicine in a nanoparticulate form, an absorbed medicine, a medicine in a nanosuspension, a supercooled melt of the medicine, cyclodextrin preparation, gelatin form, softgel form, self-emulsifying form and three-phase medicine form.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2003-26607  
(P2003-26607A)

(43) 公開日 平成15年1月29日 (2003.1.29)

| (51) Int.Cl. <sup>7</sup>         | 識別記号                        | F I           | テーマコード* (参考)   |
|-----------------------------------|-----------------------------|---------------|--|
| A 6 1 K 47/38                     |                             | A 6 1 K 47/38 | 4 C 0 7 6  |
| 31/4045                           |                             | 31/4045       | 4 C 0 8 6  |
| 31/4706                           |                             | 31/4706       |  |
| 31/496                            |                             | 31/496        |  |
| 31/58                             |                             | 31/58         |  |
| 審査請求 有 請求項の数15 O L (全100頁) 最終頁に続く |                             |               |  |
| (21) 出願番号                         | 特願2002-181314(P2002-181314) | (71) 出願人      | 397067152<br>ファイザー・プロダクツ・インク<br>アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市<br>イースタン・ポイント・ロード                                  |
| (22) 出願日                          | 平成14年6月21日 (2002.6.21)      | (72) 発明者      | ウィリアム・ジョン・キュラトロ<br>アメリカ合衆国コネチカット州06340, グ<br>ロトン, イースタン・ポイント・ロード,<br>ファイザー・グローバル・リサーチ・アン<br>ド・ディベロプメント |
| (31) 優先権主張番号                      | 6 0 / 3 0 0 3 1 4           | (74) 代理人      | 100089705<br>弁理士 社本 一夫 (外5名)   |
| (32) 優先日                          | 平成13年6月22日 (2001.6.22)      |               |  |
| (33) 優先権主張国                       | 米国 (US)                     |               |  |
|                                   |                             | 最終頁に続く        |  |

(54) 【発明の名称】 薬剤と濃度を高めるポリマーとを含む医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】 薬剤と濃度を高めるポリマーとを含む医薬組成物を提供する。

【解決手段】 (a) 使用環境に投与した時に、薬剤の使用環境中での最も低い溶解度形の平衡濃度を上回る使用環境に溶解される薬剤濃度；および、薬剤の使用環境での最も低い溶解度形の溶解速度を上回る溶解速度の少なくとも1つを生ずる溶解度改良形の薬剤と；

(b) 対照組成物が薬剤の溶解度改良形単独中で1当量である対照組成物によって生ずる薬剤の最高濃度の少なくとも1.25倍である薬剤の使用環境での最高濃度を使用環境への導入後に組成物が生ずるのに十分な量存在する濃度を高めるポリマーとを含み；その溶解度改良形の薬剤が、ナノ粒子形の薬剤；吸収された薬剤；ナノ懸濁液中の薬剤；薬剤の極低温溶解物；シクロデキストリン／薬剤形；ゼラチン形；軟質ゲル形；自己乳化形；および、3相薬剤形からなる群より選択される組成物。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a) 使用環境に投与した時に、薬剤の使用環境中での最も低い溶解度形の平衡濃度を上回る使用環境に溶解される薬剤濃度；および、薬剤の使用環境での最も低い溶解度形の溶解速度を上回る溶解速度の少なくとも1つを生ずる溶解度改良形の薬剤と；

(b) 対照組成物が薬剤の溶解度改良形単独中で1当量である対照組成物によって生ずる薬剤の最高濃度の少なくとも1.25倍である薬剤の使用環境での最高濃度を使用環境への導入後に組成物が生ずるのに十分な量存在する濃度を高めるポリマーとを含み；その溶解度改良形の薬剤が、ナノ粒子形の薬剤；吸収された薬剤；ナノ懸濁液中の薬剤；薬剤の極低温溶融物；シクロデキストリン／薬剤形；ゼラチン形；軟質ゲル形；自己乳化形；および、3相薬剤形からなる群より選択される組成物。

【請求項2】 (a) 使用環境に投与した時に、薬剤の使用環境中での最も低い溶解度形の平衡濃度を上回る使用環境に溶解される薬剤濃度；および、薬剤の使用環境での最も低い溶解度形の溶解速度を上回る溶解速度の少なくとも1つを生ずる溶解度改良形の薬剤と；

(b) 濃度を高めるポリマーとを含み；前記濃度を高めるポリマーが、使用環境への導入後、使用環境への導入時間少なくとも90分および使用環境への導入に続く約270分のいずれの時間についての濃度対時間曲線下の溶解面積で、対照組成物が薬剤の溶解度改良形単独中で1当量である対照組成物によって生ずる曲線下の対応する面積の少なくとも1.25倍である溶解面積を組成物が生ずるのに十分な量存在し；かつ、その溶解度改良形の薬剤が、ナノ粒子形の薬剤；吸収された薬剤；ナノ懸濁液中の薬剤；薬剤の極低温溶融物；シクロデキストリン／薬剤形；ゼラチン形；軟質ゲル形；自己乳化形；および、3相薬剤形からなる群より選択される組成物。

【請求項3】 (a) 使用環境に投与した時に、薬剤の使用環境中での最も低い溶解度形の平衡濃度を上回る使用環境に溶解される薬剤濃度；および、薬剤の使用環境での最も低い溶解度形の溶解速度を上回る溶解速度の少なくとも1つを生ずる溶解度改良形の薬剤と；

(b) 濃度を高めるポリマーとを含み；その濃度を高めるポリマーが、使用環境への導入後に、対照組成物が薬剤の溶解度改良形単独中で1当量である対照組成物と比較して相対的な生物学的利用能少なくとも1.25倍を組成物が生ずるのに十分な量存在し；かつ、その溶解度改良形の薬剤が、ミクロ粒子形の薬剤；ナノ粒子形の薬剤；吸収された薬剤；ナノ懸濁液中の薬剤；薬剤の極低温溶融物；シクロデキストリン／薬剤形；軟質ゲル形；ゼラチン形；自己乳化形；および、3相薬剤形からなる群より選択される組成物。

【請求項4】 溶解度改良形の薬剤がシクロデキストリン／薬剤形である、請求項1、2および3のいずれか1

2

項に記載の組成物。

【請求項5】 薬剤が、 $[R-(R'S')]-5$ -クロロ-N-[2-ヒドロキシ-3-[メトキシメチルアミノ]-3-オキソ-1-(フェニルメチル)プロピル-1H-インドール-2-カルボキサミドおよび5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸[(1S)-ベンジル-(2R)-ヒドロキシ-3-((3R,4S)-ジヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-3-オキシプロピル]アミド、[2R,4S]4-[(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；もしくは、[2R,4S]4-[アセチル-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-アミノ]-2-エチル-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステルである化合物；または、[2R,4S]4-[(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステルである化合物；および、ジブラシドンを含む、請求項1、2および3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項6】 前記ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシエチルメチルセルローススクシネート、ヒドロキシエチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシエチルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシエチルメチルセルロースアセテートフタレート、カルボキシエチルセルロース、エチルカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、メチルセルロースアセテートフタレート、エチルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネートフタレート、セルロースプロピオネートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースブチレートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、メチルセルロースアセテートトリメリテート、エチルセルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートトリメリテートスクシネー

3

ト、セルロースプロピオネートトリメリテート、セルロースブチレートトリメリテート、セルロースアセテートテレフタレート、セルロースアセテートイソフタレート、セルロースアセテートピリジンカルボキシレート、サリチル酸セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルサリチル酸セルロースアセテート、エチル安息香酸セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルエチル安息香酸セルロースアセテート、エチルフタル酸セルロースアセテート、エチルニコチン酸セルロースアセテートおよびエチルピコリン酸セルロースアセテート；および、それらの中和された形からなる群より選択される、請求項1ー請求項3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項7】 前記ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシアセチルメチルセルロース、ヒドロキシアセチルセルロースアセテートおよびヒドロキシアセチルエチルセルロースからなる群より選択される、請求項1、2および3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項8】 前記ポリマーが、カルボン酸官能化されたポリメタクリレート類；カルボン酸官能化されたポリアクリレート類；アミン官能化されたポリアクリレート類；アミン官能化されたポリメタクリレート類；蛋白質；および、カルボン酸官能化された澱粉からなる群より選択される、請求項1、2および3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項9】 前記ポリマーが、ヒドロキシル、アルキルアシルオキシおよび環式アミドからなる群より選択される少なくとも1つの置換基を有するビニルポリマーおよびコポリマー；少なくとも1つの親水性ヒドロキシ含有繰返し単位および少なくとも1つの疎水性アルキルまたはアリール含有繰返し単位を有するビニルコポリマー；未加水分解された（ビニルアセテート）形中にそれらの繰返し単位の少なくとも一部を有するポリビニルアルコール；ポリビニルアルコールポリビニルアセテートコポリマー；ポリビニルピロジドン；ポリエチレンポリビニルアルコールコポリマー；および、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロックコポリマーからなる群より選択される、請求項1、2および3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項10】 前記ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロジドン、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロックコポリマーおよびそれらのブレンドからなる群より選択される、請求項1ー請求項3のいずれか1項に記載の組成

4

物。

【請求項11】 前記溶解度改良形の薬剤がシクロデキストリン／薬剤形であり、前記薬剤がジブラシドンであり、前記ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、セルロースアセテートフタレートおよびカルボキシメチルエチルセルロースからなる群より選択される、請求項1ー請求項3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項12】 溶解度の低い薬剤を投与する方法であって、

(a) 使用環境に投与した時に、薬剤の使用環境中の最も低い溶解度形の平衡濃度を上回る使用環境に溶解される薬剤濃度；および、薬剤の使用環境での最も低い溶解度形の溶解速度を上回る溶解速度の少なくとも1つを生ずる溶解度改良形の薬剤と；

(b) 濃度を高めるポリマーと；を同時投与する工程を含み；前記濃度を高めるポリマーが、対照組成物が薬剤の溶解度改良形単独中で1当量である対照組成物によって生ずる薬剤の最高濃度の少なくとも1.25倍である薬剤の使用環境での最高濃度を使用環境への導入後に生ずるのに十分な量、薬剤とともに同時投与される方法。

【請求項13】 溶解度の低い薬剤を投与する方法であって、

(a) 使用環境に投与した時に、薬剤の使用環境中の最も低い溶解度形の平衡濃度を上回る使用環境に溶解される薬剤濃度；および、薬剤の使用環境での最も低い溶解度形の溶解速度を上回る溶解速度の少なくとも1つを生ずる溶解度改良形の薬剤と；

(b) 濃度を高めるポリマーと；を同時投与する工程を含み；前記濃度を高めるポリマーが、使用環境への導入後、使用環境への導入時間少なくとも90分および使用環境への導入に続く約270分のいずれの時間についての濃度対時間曲線下の溶解面積で、対照組成物が薬剤の溶解度改良形単独中で1当量である対照組成物によって生ずる曲線下の対応する面積の少なくとも1.25倍である溶解面積を生ずるのに十分な量、薬剤とともに同時投与される方法。

【請求項14】 溶解度の低い薬剤を投与する方法であって、

(a) 使用環境に投与した時に、薬剤の使用環境中の最も低い溶解度形の平衡濃度を上回る使用環境に溶解される薬剤濃度；および、薬剤の使用環境での最も低い溶解度形の溶解速度を上回る溶解速度の少なくとも1つを生ずる溶解度改良形の薬剤と；

(b) 濃度を高めるポリマーと；を同時投与する工程を含み；その濃度を高めるポリマーが、使用環境への導入後に、対照組成物が薬剤の溶解度改良形単独中で1当量である対照組成物のそれと比較して相対的な生物学的利用能少なくとも1.25倍を生ずるのに十分な量、薬

10

20

30

40

50



5

剤とともに同時投与される方法。

【請求項15】 溶解度改良形の薬剤がCETP阻害剤またはCCR1阻害剤を含む、請求項1、2および3のいずれか1項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本出願は、2001年6月22日に出願された米国予備特許出願シリアルNo. 60/300,314の優先権の利益を主張する。

【0002】概して、本発明は、使用環境中で薬剤濃度を増大させ、かくして、生物学的利用能を増大させる薬剤と濃度を高めるポリマーとの医薬組成物に関する。

【0003】

【従来の技術】低い溶解度の薬剤は、生物学的利用能の乏しさまたは不規則な吸収を示すことが多く、不規則性の度合いは、投与レベル、患者の栄養状態および薬剤形のような因子によって影響を受ける。低い溶解度の生物学的利用能を増大させることは多くの研究の対象である。生物学的利用能を増大させることは、吸収を改善するために薬剤の溶液中での濃度を改善することにかかっている。

【0004】インビトロ試験で水溶液に溶解するであろう薬剤の最高濃度を増大させるために、多くの低い溶解度の薬剤が配合されることは公知である。このようなアプローチの1つは、いわゆるナノ粒子を形成させるために、薬剤を400nm未満に粉碎することである。ナノ粒子は、表面に吸着される表面改質剤と薬剤との分離した相を含有する。ナノ粒子形のこのような薬剤が最初に使用環境、例えば、胃液に投与される時、薬剤のナノ粒子は、生物学的利用能の増大をもたらす。U. S. 特許No. 5,145,687を参照し、この特許は、参考

【0005】使用環境中の薬剤の濃度を増大させるために使用されるもう1つの薬剤供給技術は、薬剤を水膨潤性であるが不溶性の架橋ポリマーの粒子に組込むことであり、この組成物を気体または液体形の溶剤と接触させると、ポリマーを膨潤させることができ、ついで、生成物を減圧下乾燥する技術である。U. S. 特許No. 5,569,469を参照し、この特許は、参考とすることによってその全体を本明細書に組込む。

【0006】なおもう1つの薬剤供給技術は、嵩高い結晶質の薬剤を非晶質のナノ粒子に転化する技術である。本質的に、薬剤の溶剤懸濁液をチャンバに供給し、そこで、それをもう1つの溶剤と迅速に混合することである。薬剤物質懸濁液は、分子溶液へと転化される。ポリマーの水性溶液混合物は、薬剤の沈殿を誘発する。ポリマーは、薬剤物質粒子をそれらのナノ粒子状態に保ち、それらが凝集または成長するのを防止する。慣用的な方法によりナノサイズの分散液から水再分散可能な乾燥粉末が得られる。U. S. 特許No. 6,197,349

6

を参照し、この特許もまた参考とすることによって本明細書に組込む。

【0007】薬剤の使用環境での溶解速度を増大させるもう1つの薬剤供給技術は、薬剤のナノ懸濁液での配合を介してである。U. S. 特許No. 5,858,410を参照し、この特許は、参考とすることによって本明細書に組込む。ナノ懸濁液は、少なくとも1つの活性治療剤のナノサイズ（典型的には、10nm-1,000nm）粒子の懸濁液である。

【0008】U. S. 特許No. 6,117,103は、参考とすることによって本明細書に組込むが、平均粒度50nm-約2000nmを有する水不溶性薬剤の安定化された懸濁液を製造する方法を開示している。懸濁液は、薬剤、表面改質剤および液化したガス（例えば、超臨界液）の水性媒体溶液の迅速な膨張によって製造される。水性懸濁液は、また、高圧ホモジナイザーを使用し、均質化させることもできる。U. S. 特許No. 5,858,410を参照し、参考とすることによってまた本明細書に組込む。

【0009】U. S. 特許No. 5,560,932は、参考とすることによって本明細書に組込むが、表面改質剤の存在で均質な核形成および沈殿により、平均粒子径400nm未満を有する極めて小さな粒子を製造するための方法を開示している。

【0010】結晶成長を抑制する安定剤の存在で薬剤を噴霧乾燥することにより薬剤の非晶質形を安定化させることもまた低い溶解度の薬剤の溶解度を増大させることが公知である。U. S. 特許Nos. 4,769,236および4,610,875を参照し、これら特許の両方とも、参考とすることによって本明細書に組込む。

【0011】U. S. 特許Nos. 5,851,275および5,686,133は、参考とすることによって本明細書に組込むが、溶解性の乏しい薬剤をゼラチンとレシチンとの組み合わせにより被覆することによってその薬剤の溶解速度を増大させるためのもう1つの薬剤供給技術を開示している。

【0012】上記全ての場合において、それら方法は、使用環境での薬剤の溶解速度の増大および/または薬剤の溶解度の一時的な増大を生ずることが多い。薬剤とポリマーとの組合せを使用することによる薬剤安定化を増大させることも記載されている。例えば、Martinet al., U. S. 特許No. 4,344,934では、溶解性の乏しい薬剤をポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）と混合し、薬剤-ポリマー混合物に水性界面活性剤溶液を加える。これは、溶解の改善を生ずるものの、平衡濃度と比較して薬剤濃度の幾分かのみの高まりである。Piergiorgio et al., のU. S. 特許No. 4,880,623は、溶剤処理を使用してニフェドリンをPEGと共沈させ、これをHPMCのようなポリマ

7

一またはその他の賦形剤に吸着させる。市販製品のニフェジピンと比較して制御された放出剤形中での薬剤の生物学的利用能が増大するものの、ADALAT ARが観測され、共沈した薬剤形と非共沈薬剤形との間の直接比較はなされていない。Uedo et al., の U. S. 特許 No. 5, 093, 372 は、溶解性の乏しい薬剤エキシフォンとHPMCのようなポリマーとを混合して生物学的利用能を増大させている。しかし、その結果は、エキシフォン配合物に独特であることが報告されており、そのエキシフォンは溶解度改良形ではなかつた。

【0013】Usui, et al., の Inhibitory Effects of Water-soluble Polymers on Precipitation of RS-8359, Int'l J. of Pharmaceutics 154 (1997) 59-66 は、低い溶解度の薬剤 RS-8359 の沈殿を抑制するために、3つのポリマー、すなわち、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびポリビニルピロリドンの使用を開示している。薬剤とポリマーとは、0.5N の HCl およびメタノールの混合物に溶解され、ついで、リン酸塩緩衝溶液に加えられる。Usui et al. は、粒状ポリマーが薬剤の結晶化を抑制することを観測している。

【0014】にもかかわず、水溶液で薬剤の高い濃度を生じおよび/または薬剤の生物学的利用能を高める低い溶解度の薬剤を含む組成物がなお必要とされている。これらの必要性およびその他は、当業者であれば、以下にまとめ、以降に詳述する本発明を知ることによって容易に明らかとなるであろう。

【0015】

【課題を解決するための手段】本発明は、溶解度改良形の薬剤と、濃度を高めるポリマーを含まない対照組成物と比較して薬剤の使用環境での濃度を高める少なくとも1つの濃度を高めるポリマーとの組合せを含む組成物に係る。本明細書で使用する“溶解度を改良された”および“溶解度を改良された薬剤形”という用語は、公知薬剤の最も低い溶解性の形と比較して溶解度または溶解速度の増大された薬剤形を称す。かくして、その用語は、薬剤の低い溶解性形またはさらに遅い溶解形が存在し、かつ、公知であるか、または決定されている、すなわち、例えば、科学文献または特許文献から公知であるか、または、研究者により決定されるかまたは研究者に公知であることを意味する。溶解度の改良された形の薬剤は、使用環境で薬剤の平衡濃度を、少なくとも一時的に、上回る使用環境での溶解された薬剤濃度を生ずる。

“平衡濃度”とは、使用環境での薬剤単独、結晶質または非晶質の最も低い溶解度形によって生ずる溶解された薬剤濃度を意味する。換言すれば、溶解度を改良された形は、薬剤の使用環境での超飽和濃度を、少なくとも一

8

時的に、達成することができる。薬剤の最も低い溶解度形は、使用環境中で、時間に関して緩やかに減少する薬剤濃度を生ずる場合、薬剤の平衡濃度を表す最も低い溶解された薬剤値を確立することが困難であるかもしれない。このような場合には、薬剤の平衡濃度は、薬剤を使用環境に導入後20時間の使用環境中に溶解された薬剤濃度として採用することができる。溶解度を改良された薬剤形は、また、薬剤の溶解速度を増大させる配合物を含み、薬剤のその最も低い溶解度形と比較して、少なくとも一時的に、薬剤の溶液中での初期的により高い濃度をもたらす。

【0016】溶解度を改良された薬剤形は、薬剤単独の非常に溶解性の形からなってもよく；薬剤プラス賦形剤の非常に溶解性の形を含む組成物であってもよく；または、溶解性に乏しいかまたは非常に溶解性の形の薬剤と、溶解度が増大する時間の長さにかかわることなく薬剤の溶解度を増大させる効果を有する1つ以上の賦形剤とを含む組成物であってもよい。“溶解度を改良された薬剤形”の例としては、

(1) ミクロ粒子形の薬剤；(2) ナノ粒子形の薬剤；(3) 吸収された薬剤；(4) ナノ懸濁液中の薬剤；(5) 薬剤の極低温溶融物；(6) シクロデキストリン/薬剤形；(7) 軟質ゲル形；(8) ゼラチン形；(9) 自己乳化形；および、(10) 3相薬剤形が挙げられるが、これらに限定されるものではない。(溶解度改良形の薬剤は、場合により、本明細書で単に“薬剤形”とも称される。)

本発明の目的は、(a) 溶解度改良形の薬剤と；(b) 使用環境への導入後、使用環境への導入時間少なくとも90分および使用環境への導入に続く約270分のいずれの時間についての濃度対時間曲線下の溶解面積(“AUC”)で、対照組成物が薬剤の同溶解度改良形単独であるが濃度を高めるポリマーを含まない中で1当量である対照組成物によって生ずる対応するAUCの少なくとも1.25倍である溶解面積を組成物が生ずるのに十分な量、薬剤と合わせた濃度を高めるポリマーとを含む薬学的に許容可能な組成物を提供することである。

【0017】本発明のなおもう1つの目的は、(a) 溶解度改良形の薬剤と；(b) 使用環境への導入後に、対照組成物が薬剤の同溶解度改良形単独であるが濃度を高めるポリマーを含まない中で1当量である対照組成物と比較して組成物が相対的な生物学的利用能少なくとも1.25倍を生ずるのに十分な量、薬剤と合わせた濃度を高めるポリマーとを含む薬学的に許容可能な組成物を提供することである。

【0018】(a) 溶解度改良形の薬剤と；(b) 濃度を高めるポリマーとを同時投与する工程を含み；前記濃度を高めるポリマーが、使用環境への導入後、使用環境への導入時間少なくとも90分および使用環境への導入に続く約270分のいずれの時間についての濃度対時間

50

9

曲線下の溶解面積で、対照組成物が同溶解度改良形単独であるが濃度を高めるポリマーを含まない中で1当量である対照組成物によって生ずる曲線下の対応する面積の少なくとも1.25倍である溶解面積を生ずるのに十分な量、薬剤とともに同時投与される薬剤を投与する方法もまた提供される。

【0019】薬剤を必要とする患者に、(a)溶解度改良形の薬剤と；(b)濃度を高めるポリマーとを同時投与する工程を含み；その濃度を高めるポリマーが、使用環境への導入後に、対照組成物が薬剤の同溶解度改良形単独であるが濃度を高めるポリマーを含まない中で1当量である対照組成物と比較して相対的な生物学的利用能少なくとも1.25倍を生ずるのに十分な量、薬剤とともに同時投与される方法もまた本発明によって提供される。

【0020】本発明の種々の態様は、1つ以上の以下の利点を有する。溶解度を改良された薬剤形は、使用環境に投与した時、薬剤の平衡濃度を上回る初期濃度を生ずるのに対し、他方、濃度を高めるポリマーは、初期に高められた薬剤濃度が平衡濃度に降下する速度を遅らせる。また、場合によっては、薬剤形は、薬剤がポリマーの不在で溶解性の低い形へと転化する速度と比較して遅い速度で溶解することができるので、ポリマーの存在は、ポリマーの不在で達成される濃度よりも薬剤の高い濃度を達成することを可能とすることが多い。その結果、本発明の組成物は、薬剤の改良形単独の溶解度により生ずるよりも大きい改良された曲線下の溶解面積

(“AUC”)を生ずる。本発明の範囲内に入る必要はないものの、態様によっては、その薬剤形は、溶解度を改良された形単独の薬剤によって達成される最高薬剤濃度を上回る最高薬剤濃度を生ずる。にもかかわらず、本発明の利点は、薬剤形単独と比較して最高薬剤濃度を増大させることなく、高い薬剤濃度が平衡濃度に降下する速度を単に遅らせることによって達成することができる。

【0021】溶解AUCを改良すると、本発明の組成物が、使用環境、とりわけ、胃腸管に溶解されたままの薬剤の濃度を増大させることによって薬剤の高い生物学的利用能を生じさせる結果となる。薬剤の溶液中の濃度を改良すると、より高い血液レベルを達成することができ、有効レベルに到達可能な場合またはその他の場合においては、有効な血液レベルをより低い薬剤投与レベルに到達させることが可能で、このことは、ひいては、投与される必要のある薬剤の量を低下させ、血液レベルの変動を少なくし、また、必要とされるポリマーの量に応じて剤形のサイズを少なくさせる。したがって、本発明の組成物は、十分に高い生物学的利用能を有しない低い溶解度を有する薬剤の有効使用を効率的とし、また、生物学的利用能を高め、必要とされる投与量を少なくする。

10

【0022】さらに、本発明の組成物が使用環境中でより高い薬剤濃度を生じ、かつ、一度、高い薬剤濃度が達成されると、薬剤の沈殿または結晶化を抑制することにより、その濃度が高いままとなるので、それらは、使用環境中に存在する化学種、例えば、クロライドもしくは水素イオンまたは胆汁塩の薬剤吸収に及ぼす悪影響を低下させる。かくして、使用環境が胃腸管である場合、本発明の組成物は、ヒトまたは動物の栄養／絶食状態により少ない変動を示すであろう。

【0023】以降に記載する溶解度を改良した薬剤形は、薬剤の最も低い溶解度形の平衡濃度と比較して薬剤の初期高い水性濃度を生ずるように配合されることが公知である。しかし、濃度を高めるポリマーの不在において、初期高い薬剤濃度は、素早く低下することが多く、溶液から薬剤が沈殿または結晶化するにつれて、薬剤の平衡濃度に近づき、それによって、薬剤吸収を制限する。

【0024】本発明に対する鍵は、濃度を高めるポリマーの使用を通して、薬剤の沈殿；結晶化；または、薬剤のより低い溶解度形への転化を遅延させることによって、薬剤形によって生ずる薬剤の溶液中での初期高い濃度を維持することができ、場合によっては、高めうることを本発明者らが認識したことである。かくして、いずれかの特定の作用機構に関係なく、本発明の濃度を高めるポリマーは、結晶化または沈殿の抑制剤として作用すると見なすことができる。驚くべきことに、これは、濃度を高めるポリマーを薬剤形と単に合わせることによって達成することができる。あるいは、濃度を高めるポリマーは、薬剤含有錠剤またはビーズ上に塗布することができ、別個であるが薬剤形と同一の使用環境に投与することができ、平衡薬剤濃度より大を実質的な時間維持し、ひいては、より高い生物学的利用能を維持するために機能することができる。

【0025】薬剤形および濃度を高めるポリマーは、慣用的な混合技術、例えば、乾燥成分を一緒に合わせたり物理的に攪拌したりするか、または、乾式または湿式粗砕することにより混合してそれらが合わせられる時、

“単なる物理的混合物”であってもよい。かくして、薬剤形および濃度を高めるポリマーの単なる物理的混合物は、混合物中にて、薬剤形がその特性、例えば、融点またはガラス転移温度を実質的に保持し、溶解度改良形単独での薬剤のこれら特性を合致させることを意味する。濃度を高めるポリマーは、また、薬剤形に配合することもできる。

【0026】薬剤形および濃度を高めるポリマーは、また、2つの成分を使用環境に同時投与することにより合わせることもできる。同時投与とは、薬剤形が互いに別個に投与されるが、濃度を高めるポリマーと同じ一般的な時間枠内で投与されることを意味する。例えば、その薬剤形は、濃度を高めるポリマーとほぼ同一時間かかる

その固有の剤形で投与することができ、これは、別個の剤形においてである。薬剤形および濃度を高めるポリマーの投与間の時間差は、それらが使用環境で物理的に接触するほどである。それらが同一時間に同時投与されない時、薬剤形の投与に先立ち濃度を高めるポリマーを投与することが概して好ましい。

【0027】本発明の種々の態様および実施態様は、以下の通り記載することができる。第1の態様において、本発明は、

(a) 使用環境に投与した時に、薬剤の使用環境中で10の最も低い溶解度形の平衡濃度を上回る使用環境に溶解される薬剤濃度；および、薬剤の使用環境での最も低い溶解度形の溶解速度を上回る溶解速度の少なくとも1つを生ずる溶解度改良形の薬剤と；

(b) 対照組成物が薬剤の溶解度改良形単独中で1当量である対照組成物によって生ずる薬剤の最高濃度の少なくとも1.25倍である薬剤の使用環境での最高濃度を使用環境への導入後に組成物が生ずるのに十分な量存在する濃度を高めるポリマーとを含む組成物に係る。

【0028】第2の態様において、本発明は、

(a) 使用環境に投与した時に、薬剤の使用環境中で10の最も低い溶解度形の平衡濃度を上回る使用環境に溶解される薬剤濃度；および、薬剤の使用環境での最も低い溶解度形の溶解速度を上回る溶解速度の少なくとも1つを生ずる溶解度改良形の薬剤と；

(b) 濃度を高めるポリマーとを含み；前記濃度を高めるポリマーが、使用環境への導入後、使用環境への導入時間少なくとも90分および使用環境への導入に続く約270分のいずれの時間についての濃度対時間曲線下の溶解面積で、対照組成物が薬剤の溶解度改良形単独中で1当量である対照組成物によって生ずる曲線下の対応する面積の少なくとも1.25倍である溶解面積を組成物が生ずるのに十分な量存在する組成物に係る。

【0029】第3の態様において、本発明は、

(a) 使用環境に投与した時に、薬剤の使用環境中で10の最も低い溶解度形の平衡濃度を上回る使用環境に溶解される薬剤濃度；および、薬剤の使用環境での最も低い溶解度形の溶解速度を上回る溶解速度の少なくとも1つを生ずる溶解度改良形の薬剤と；

(b) 濃度を高めるポリマーとを含み；その濃度を高めるポリマーが、使用環境への導入後に、対照組成物が薬剤の溶解度改良形単独中で1当量である対照組成物と比較して相対的な生物学的利用能少なくとも1.25倍を生ずるのに十分な量存在する組成物に係る。

【0030】本発明の第1、第2および第3の態様のさらに独立した実施態様において、溶解度を改良する薬剤形は、マイクロ粒子形の薬剤；ナノ粒子形の薬剤；吸収された薬剤；ナノ懸濁液中の薬剤；薬剤の極低温融解物；シクロデキストリン／薬剤形；軟質ゲル形；ゼラチン形；自己乳化形；および、3相薬剤形からなる群より選

択される。

【0031】本発明の第1、第2および第3の態様のさらに独立した実施態様において、薬剤は、ナノ粒子形である。薬剤のナノ粒子形は、水への溶解度10mg/ml未満を有する結晶質薬剤物質10重量%〜99.9重量%を含み、前記薬剤物質は、有効平均粒度約400nm未満を有する。1つの実施態様において、薬剤のナノ粒子形は、水への溶解度10mg/ml未満を有する結晶質薬剤物質の本質的に10重量%〜99.9重量%からなり、前記薬剤物質は、0.1重量%〜90重量%で、かつ、有効平均粒度約400nm未満を維持するのに十分な量のその表面上に吸着された未架橋表面改質剤を有する。

【0032】本発明の第1、第2および第3の態様のさらに独立した実施態様において、薬剤は、抗高血圧症剤；抗不安剤；抗凝血剤；抗痙攣剤；血液グルコース低下剤；うっ血除去剤；抗ヒスタミン剤；鎮咳剤；抗腫瘍剤； $\beta$ -ブロッカー；抗炎症剤；抗精神病剤；認知増強剤；コレステロール低下剤；抗肥満症剤；自己免疫疾患剤；抗不能症剤；抗細菌および真菌剤；催眠剤；抗パーキンソン病剤；抗アルツハイマー病剤；抗生物質；抗うつ病剤；抗ウイルス剤；抗アテローム性動脈硬化症剤；グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤；コレステロールエステル転移蛋白質阻害剤；および、免疫抑制剤からなる群より選択される。

【0033】本発明の第1、第2および第3の態様のさらに独立した実施態様において、薬剤は、 $[R-(R'S')]_n-5\text{-クロロ-N-[2-ヒドロキシ-3-(メトキシメチルアミノ)-3-オキソ-1-(フェニルメチル)プロピル-1H-インドール-2-カルボキサミドおよび5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸}[(1S)-(2R)-ヒドロキシ-3-(3R,4S)-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-3-オキシプロピル]$ アミドからなる群より選択されるグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤である。

【0034】本発明の第1、第2および第3の態様のなおさらに独立した実施態様において、薬剤は、 $[2R,4S]-4-[(3,5\text{-ビストリフルオロメチルベンジル})\text{-メトキシカルボニルアミノ}]-2\text{-エチル-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル}$ ；もしくは、 $[2R,4S]-4\text{-[アセチル-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-アミノ]-2-エチルトリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル}$ である化合物；または、 $[2R,4S]-4-[(3,5\text{-ビストリフルオロメチルベンジル})\text{-メトキシカルボニルアミノ}]-2\text{-エチル-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル}$ である化合物からなる群より選択される

13

コレステロールエステル転移蛋白質阻害剤である。

【0035】本発明の第1、第2および第3の態様のな  
おさらに独立した実施態様において、使用環境は、イン  
ピボである。これら実施態様において、使用環境は、動  
物の胃腸管；皮下；鼻腔；頬；くも膜下；眼；耳内；皮  
下空間；腔道；肺道；動脈および静脈血管；および、筋  
肉内組織からなる群より選択することができる。

【0036】本発明の第1および第2の態様のさらに独  
立した実施態様において、使用環境は、インピボであ  
る。本発明の第1および第2の態様のさらに独立した実  
施態様において、濃度を高めるポリマーは、疎水性部分  
と親水性部分とを有する。

【0037】本発明の第1、第2および第3の態様のな  
おさらに独立した実施態様において、濃度を高めるポリ  
マーは、イオン化可能なセルロース系ポリマーである。  
これら実施態様において、ポリマーは、ヒドロキシプロ  
ピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロ  
キシプロピルメチルセルローススクシネート、ヒドロキ  
シプロピルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロ  
キシエチルメチルセルローススクシネート、ヒドロキシ  
エチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシ  
プロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシエチ  
ルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキ  
シエチルメチルセルロースアセテートフタレート、カル  
ボキシエチルセルロース、エチルカルボキシメチルセル  
ロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチ  
ルエチルセルロース、セルロースアセテートフタレ  
ート、メチルセルロースアセテートフタレート、エチルセ  
ルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルセ  
ルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメ  
チルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロ  
ピルセルロースアセテートフタレートスクシネート、ヒ  
ドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネ  
ートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース  
スクシネートフタレート、セルロースプロピオネートフ  
タレート、ヒドロキシプロピルセルロースブチレートフ  
タレート、セルロースアセテートトリメリテート、メチ  
ルセルロースアセテートトリメリテート、エチルセルロ  
ースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルセ  
ルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピ  
ルメチルセルロースアセテートトリメリテート、ヒドロ  
キシプロピルセルロースアセテートトリメリテートスク  
シネート、セルロースプロピオネートトリメリテート、  
セルロースブチレートトリメリテート、セルロースアセ  
テートテレフタレート、セルロースアセテートイソフタ  
レート、セルロースアセテートピリジニカルボキシレ  
ート、サリチル酸セルロースアセテート、ヒドロキシプロ  
ピルサリチル酸セルロースアセテート、エチル安息香酸  
セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルエチル安息  
香酸セルロースアセテート、エチルフタル酸セルロース

14

アセテート、エチルニコチン酸セルロースアセテートお  
よびエチルピコリン酸セルロースアセテートからなる群  
より選択することができる。

【0038】本発明の第1、第2および第3の態様のさ  
らに独立した実施態様において、ポリマーは、イオン化  
不能なセルロース系ポリマーである。これら実施態様  
において、ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセル  
ロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロー  
ス、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロー  
ス、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエ  
チルセルロースアセテートおよびヒドロキシエチルエチ  
ルセルロースからなる群より選択することができる。

【0039】本発明の第1、第2および第3の態様のさ  
らに独立した実施態様において、ポリマーは、イオン化  
可能な非セルロース系ポリマーである。これら実施態様  
において、ポリマーは、カルボン酸官能化されたポリメ  
タクリレート類；カルボン酸官能化されたポリアクリレ  
ート類；アミン官能化されたポリアクリレート類；アミ  
ン官能化されたポリアクリレート類およびポリメタクリ  
レート類；蛋白質；および、カルボン酸官能化された澱  
粉からなる群より選択することができる。

【0040】本発明の第1、第2および第3の態様のさ  
らに独立した実施態様において、ポリマーは、イオン化  
不能な非セルロース系ポリマーである。これら実施態様  
において、ポリマーは、ヒドロキシル、アルキルアシル  
オキシおよび環式アミドからなる群より選択される少な  
くとも1つの置換基を有するビニルポリマーおよびコポリ  
マー；少なくとも1つの親水性ヒドロキシル含有繰返  
し単位および少なくとも1つの疎水性アルキルまたはアリ  
ール含有繰返し単位を有するビニルコポリマー；未  
加水分解された（ビニルアセテート）形中にそれらの繰  
返し単位の少なくとも一部を有するポリビニルアルコール；  
ポリビニルアルコールポリビニルアセテートコポリ  
マー；ポリビニルピロリドン；ポリエチレンポリビニル  
アルコールコポリマー；および、ポリオキシエチレン  
ポリオキシプロピレンブロックコポリマーからなる群よ  
り選択することができる。

【0041】本発明の第1、第2および第3の態様のさ  
らに独立した実施態様において、濃度を高めるポリマー  
は、中和された酸性ポリマーである。本発明の第1、第  
2および第3の態様のさらに独立した実施態様におい  
て、溶解度を改良された形は、シクロデキストリン／薬  
剤形である。これら実施態様において、薬剤は、ジブラ  
シドンであってもよい。

【0042】第4の態様において、本発明は、溶解度の  
低い薬剤を投与する方法であって、

(a) 使用環境に投与した時に、薬剤の使用環境中  
での最も低い溶解度形の平衡濃度を上回る使用環境に溶解  
される薬剤濃度；および、薬剤の使用環境での最も低い  
溶解度形の溶解速度を上回る溶解速度の少なくとも1つ



15

を生ずる溶解度改良形の薬剤と；

(b) 濃度を高めるポリマーと；を同時投与する工程を含み；前記濃度を高めるポリマーが、対照組成物が薬剤の溶解度改良形単独中で1当量である対照組成物によって生ずる薬剤の最高濃度の少なくとも1.25倍である薬剤の使用環境での最高濃度を使用環境への導入後に生ずるのに十分な量、薬剤とともに同時投与される方法に係る。

【0043】第5の態様において、本発明は、溶解度の低い薬剤を投与する方法であって、

(a) 使用環境に投与した時に、薬剤の使用環境中の最も低い溶解度形の平衡濃度を上回る使用環境に溶解される薬剤濃度；および、薬剤の使用環境での最も低い溶解度形の溶解速度を上回る溶解速度の少なくとも1つを生ずる溶解度改良形の薬剤と；

(b) 濃度を高めるポリマーと；を同時投与する工程を含み；前記濃度を高めるポリマーが、使用環境への導入後、使用環境への導入時間少なくとも90分および使用環境への導入に続く約270分のいずれの時間についての濃度対時間曲線下溶解面積で、対照組成物によって生ずる曲線下の対応する面積の少なくとも1.25倍である溶解面積を生ずるのに十分な量、薬剤とともに同時投与され；かつ、対照組成物が薬剤の溶解度改良形単独中で1当量である方法に係る。

【0044】第6の態様において、本発明は、溶解度の低い薬剤を投与する方法であって、

(a) 使用環境に投与した時に、薬剤の使用環境中の最も低い溶解度形の平衡濃度を上回る使用環境に溶解される薬剤濃度；および、薬剤の使用環境での最も低い溶解度形の溶解速度を上回る溶解速度の少なくとも1つを生ずる溶解度改良形の薬剤と；

(b) 濃度を高めるポリマーと；を同時投与する工程を含み；その濃度を高めるポリマーが、使用環境への導入後に、対照組成物が薬剤の溶解度改良形単独中で1当量である対照組成物のそれと比較して相対的な生物学的利用能少なくとも1.25倍を生ずるのに十分な量、薬剤とともに同時投与される方法に係る。

【0045】本発明の第4、第5および第6の態様のさらに独立した実施態様において、溶解度を改良する薬剤形は、ナノ粒子形の薬剤；吸収された薬剤；ナノ懸濁液中の薬剤；薬剤の極低温溶融物；シクロデキストリン／薬剤形；軟質ゲル形；自己乳化形；および、3相薬剤形からなる群より選択される。

【0046】本発明の第4、第5および第6の態様のさらに独立した実施態様において、薬剤は、ナノ粒子形である。薬剤のナノ粒子形は、水への溶解度10mg/ml未満を有する結晶質薬剤物質10重量%～99.9重量%の粒子を含み、前記薬剤物質は、有効平均粒度約400nm未満を有する。1つの実施態様において、薬剤のナノ粒子形は、水への溶解度10mg/ml未満を有

16

する結晶質薬剤物質の本質的に10重量%～99.9重量%からなり、前記薬剤物質は、0.1重量%～90重量%で、かつ、有効平均粒度約400nm未満を維持するのに十分な量のその表面上に吸着された未架橋表面改質剤を有する。

【0047】本発明の第4、第5および第6の態様のさらに独立した実施態様において、薬剤は、抗高血圧症剤；抗不安剤；抗凝血剤；抗痙攣剤；血液グルコース低下剤；うつ血除去剤；抗ヒスタミン剤；鎮咳剤；抗腫瘍剤； $\beta$ -ブロッカー；抗炎症剤；抗精神病剤；認知増強剤；コレステロール低下剤；抗肥満症剤；自己免疫疾患患者；抗不能症剤；抗細菌および真菌剤；催眠剤；抗パーキンソン病剤；抗アルツハイマー病剤；抗生物質；抗うつ病剤；抗ウイルス剤；抗アテローム性動脈硬化症剤；グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤；コレステロールエステル転移蛋白質阻害剤；および、免疫抑制剤からなる群より選択される。

【0048】本発明の第4、第5および第6の態様のさらに独立した実施態様において、薬剤は、 $[R-(R'S')]_5$ -クロロ-N-[2-ヒドロキシ-3-[メトキシメチルアミノ]-3-オキソ-1-(フェニルメチル)プロピル-1H-インドール-2-カルボキサミドおよび5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸[(1S)-ベンジル-(2R)-ヒドロキシ-3-(3R,4S)-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]-3-オキシプロピル]アミドからなる群より選択されるグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤である。

【0049】本発明の第4、第5および第6の態様のなおさらに独立した実施態様において、薬剤は、 $[2R,4S]$ 4-[(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-メトキシカルボニルアミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；もしくは、 $[2R,4S]$ 4-[アセチル-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-アミノ]-2-エチルトリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステルである化合物；または、 $[2R,4S]$ 4-[(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-メトキシカルボニルアミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステルである化合物からなる群より選択されるコレステロールエステル転移蛋白質阻害剤である。

【0050】本発明の第4、第5および第6の態様のなおさらに独立した実施態様において、使用環境は、インビボである。これら実施態様において、使用環境は、動物の胃腸管；皮下；鼻腔；頬；くも膜下；眼；耳内；皮下空間；臍道；肺道；動脈および静脈血管；および、筋肉組織からなる群より選択することができる。

【0051】本発明の第4および第5の態様のさらなる

10

20

30

40

50

17

実施態様において、使用環境は、インビトロである。本発明の第4および第5および第6の実施態様のさらに独立した実施態様において、濃度を高めるポリマーは、疎水性部分と親水性部分とを有する。

【0052】本発明の第4、第5および第6の態様のさらに独立した実施態様において、濃度を高めるポリマーは、イオン化可能なセルロース系ポリマーである。これら実施態様において、ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシエチルメチルセルローススクシネート、ヒドロキシエチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシエチルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシエチルメチルセルロースアセテートフタレート、カルボキシエチルセルロース、エチルカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、メチルセルロースアセテートフタレート、エチルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネートフタレート、セルロースプロピオネートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースブチレートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、メチルセルロースアセテートトリメリテート、エチルセルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートトリメリテートスクシネート、セルロースプロピオネートトリメリテート、セルロースブチレートトリメリテート、セルロースアセテートテレフタレート、セルロースアセテートイソフタレート、セルロースアセテートピリジンカルボキシレート、サリチル酸セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルサリチル酸セルロースアセテート、エチル安息香酸セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルエチル安息香酸セルロースアセテート、エチルフタル酸セルロースアセテート、エチルニコチン酸セルロースアセテートおよびエチルピコリン酸セルロースアセテートからなる群より選択することができる。

【0053】本発明の第4、第5および第6の実施態様のさらに独立した実施態様において、ポリマーは、イオン化不能なセルロース系ポリマーである。これら実施態様において、ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセル

18

ース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースアセテートおよびヒドロキシエチルセルロースからなる群より選択することができる。

【0054】本発明の第4、第5および第6の実施態様のさらに独立した実施態様において、ポリマーは、イオン化可能な非セルロース系ポリマーである。これら実施態様において、ポリマーは、カルボン酸官能化されたポリメタクリレート類；カルボン酸官能化されたポリアクリレート類；アミン官能化されたポリアクリレート類；アミン官能化されたポリアクリレート類およびポリメタクリレート類；蛋白質；および、カルボン酸官能化された澱粉からなる群より選択することができる。

【0055】本発明の第4、第5および第6の実施態様のさらに独立した実施態様において、ポリマーは、イオン化不能な非セルロース系ポリマーである。これら実施態様において、ポリマーは、ヒドロキシル、アルキルアシルオキシおよび環式アミドを含む群より選択される少なくとも1つの置換基を有するビニルポリマーおよびコポリマー；少なくとも1つの親水性ヒドロキシル含有繰返し単位および少なくとも1つの疎水性アルキルまたはアリール含有繰返し単位を有するビニルコポリマー；未加水分解された（ビニルアセテート）形中にそれらの繰返し単位の少なくとも一部を有するポリビニルアルコール；ポリビニルアルコールポリビニルアセテートコポリマー；ポリビニルピロリドン；および、ポリエチレンポリビニルアルコールコポリマーおよびポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーからなる群より選択することができる。

【0056】本発明の第4、第5および第6の態様のさらに独立した実施態様において、濃度を高めるポリマーは、中和された酸性ポリマーである。本発明の第4、第5および第6の態様のさらに独立した実施態様において、薬剤および前記ポリマーは、ほぼ同時に投与される。これら実施態様において、ポリマーおよび前記薬剤は、一緒に投与してもよい。あるいは、これら実施態様において、ポリマーおよび前記薬剤は、別個に投与してもよい。

【0057】本発明の前述したおよびその他の目的、特徴および利点は、以下の発明の実施の形態についての考察によりさらに容易に理解されるであろう。

【0058】

【発明の実施の形態】本発明の医薬組成物は、溶解度改良形の薬剤と、濃度を高めるポリマーを含まない対照組成物と比較して薬剤の使用環境での濃度を高める少なくとも1つの濃度を高めるポリマーとの組合せを含む。溶解度を改良された薬剤形の例としては、（1）ミクロ粒子形の薬剤；（2）ナノ粒子形の薬剤；（3）吸収された薬剤；（4）ナノ懸濁液中の薬剤；（5）薬剤の極低温溶融物；（6）シクロデキストリン／薬剤形；（7）

19

軟質ゲル形；(8)ゼラチン形；(9)自己乳化形；および、(10)3相薬剤形が挙げられる。適した薬剤、溶解度改良形の薬剤を形成するための方法、濃度を高めるポリマー、および、本組成物を製造するための方法および同時投与するための方法は、以下、詳細に考察する。

#### 【0059】薬剤

本発明は、上記溶解度を改良された薬剤形の1つに配合することのできるいずれの薬剤であっても有用である。

“薬剤”という用語は、動物、とりわけ、ヒトに投与した時に、有益な予防および／または治療特性を有する化合物を慣用的に表す。薬剤は、本発明により有益であるように、溶解性が乏しい必要はないが、溶解性の乏しい薬剤は、本発明で使用される好ましい類を表す。濃度を高めるポリマーの添加が治療効能に必要とされる投与サイズを減少させるか、薬剤の効き目が迅速に始まるものが所望される場合の薬剤吸収速度を増大させる場合には、それにもかかわらず、所望される使用環境でかなりの溶解度を示す薬剤は、本発明によって可能とされる溶解度／生物学的利用能が高まることにより有益となりうる。

【0060】本発明は、薬剤が“低い溶解度の薬剤”である時に、特に有用性を見出す。”低い溶解度の薬剤”とは、薬剤が生理学的に適当なpH(例えば、pH1-8)での最小水性溶解度0.01mg/ml未満を有する“実質的に水不溶性”であってもよいが、“水溶性に乏しい”、すなわち、水性溶解度約1-2mg/ml以下を有するか、または、低いし中程度の水性溶解度、約1mg/mlから約20ないし40mg/mlほどの高い溶解度を有することを意味する。本発明は、薬剤の溶解度が減少するにつれ、より大きな有用性を見出す。かくして、本発明の組成物は、10mg/ml未満の溶解度を有する低い溶解度の薬剤に対して好ましく、1mg/ml未満の溶解度を有する低い溶解度の薬剤に対してさらに好ましい。概して、薬剤は、10mlよりも大きい投与量対水性溶解度を有し、さらに典型的には、100mlよりも大きい投与量対水性溶解度を有し、薬剤溶解度(mg/ml)がUSPシミュレートされた胃および腸緩衝液を含め、いずれの生理学的に適した水性溶液(例えば、pH値1-8を有する溶液)でも観測される最小値であるということができ、投与量は、mgである。かくして、投与量対水性溶解度の比は、投与量(mg)÷溶解度(mg/ml)によって計算することができる。

【0061】薬剤の好ましい類としては、抗高血圧症剤；抗不安剤；抗凝血剤；抗痙攣剤；血液グルコース低下剤；うっ血除去剤；抗ヒスタミン剤；鎮咳剤；抗腫瘍剤；β-ブロッカー；抗炎症剤；抗精神病剤；認知増強剤；コレステロール低下剤；抗アテローム性動脈硬化剤；抗肥満症剤；自己免疫疾患剤；抗不能症剤；抗細菌

20

および真菌剤；催眠剤；抗パーキンソン病剤；抗アルツハイマー病剤；抗生物質；抗うつ病剤；抗ウイルス剤；グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤；および、コレステロールエステル転移蛋白質阻害剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0062】名前を挙げた各薬剤は、薬剤の中性形、薬学的に許容可能な塩およびプロドラッグを含むと理解すべきである。抗高血圧症剤の具体的な例としては、プラazosin、ニフェジピン、アムロジピンベシレート、トリマゾシンおよびドキサゾシンが挙げられ；血液グルコース低下剤の具体的な例は、グリピジドおよびクロルプロバミドであり；抗不能症剤の具体的な例は、シルデナフィルおよびシルデナフィルシトレートであり；抗腫瘍剤の具体的な例としては、クロルアンブシル、ロムスチンおよびエキノマイシンが挙げられ；イミダゾールタイプの抗腫瘍剤の具体的な例は、ツブラゾールであり；抗高コレステロール血症剤の具体的な例は、アトバスタチンおよびアトバスタチンカルシウムであり；抗不安症剤の具体的な例としては、ヒドロキシジン塩酸塩およびドキシセピン塩酸塩が挙げられ；抗炎症剤の具体的な例としては、ベータメタゾン、プレドニソロン、アスピリン、ピロキシカム、バルデコキシブ、カルプロフェン、セレコキシブ、フルルビプロフェンおよび(+)-N-[4-[3-(4-フルオロフェノキシ)フェノキシ]-2-シクロペンテン-1-イル]-N-ヒドロキシ尿素が挙げられ；バルビツレートの具体的な例は、フェノバルビタールであり；抗ウイルス剤の具体的な例としては、アシクロビル、ネルフィナビルおよびビラゾールが挙げられ；ビタミン類／栄養剤の具体的な例としては、レチノールおよびビタミンEが挙げられ；β-ブロッカーの具体的な例としては、チモロールおよびナドロールが挙げられ；催吐剤の具体的な例は、アポモルフィネであり；利尿剤の具体的な例としては、クロルタリドンおよびスピロラクトンが挙げられ；抗凝血剤の具体的な例は、ジクマロールであり；強心剤の具体的な例としては、ジゴキシンおよびジギトキシンが挙げられ；アンドロゲンの具体的な例としては、17-メチルテストステロンおよびテストステロンが挙げられ；無機質コルチコイドの具体的な例は、デソキシコルチコステロンであり；ステロイド系の催眠剤／鎮痛剤の具体的な例は、アルファキサロンであり；同化剤の具体的な例としては、フルオキシメステロンおよびメタステノロンが挙げられ；抗うつ剤の具体的な例としては、スルピリド、[3,6-ジメチル-2-(2,4,6-トリメチルフェノキシ)-ピリジン-4-イル]-(1-エチルプロピル)-アミン、3,5-ジメチル-4-(3'-ペンチン)-2-(2',4',6'-トリメチルフェノキシ)ピリジン、ピロキシジン、フルオキシセチン、パロキシセチン；ベンラファキシンおよびセルトラリンが挙げられ；抗生物質の具体的な例としては、カルベナシリン



21

インダニルナトリウム、バカンピシリン塩酸塩、トローレアンドロマイシン、ドキシシリンハイクレート、アンピシリンおよびペニシリンGが挙げられ；抗感染症剤の具体的な例としては、ベンズアルコニウムクロライドおよびクロルヘキシジンが挙げられ；冠状血管拡張剤の具体的な例としては、ニトログリセリンおよびミオフラジンが挙げられ；催眠剤の具体的な例は、エトミデートであり；炭酸脱水酵素阻害剤の具体的な例としては、アセタゾールアミドおよびクロルゾールアミドが挙げられ；抗真菌剤の具体的な例としては、エコナゾール、テルコナゾール、フルコナゾール、ポリコナゾールおよびグリセルフラビンが挙げられ；抗原生動物剤の具体的な例は、メトロニダゾールであり；駆虫剤の具体的な例としては、チアベンダゾールおよびオキシフェンダゾールならびにモランテルが挙げられ；抗ヒスタミン剤の具体的な例としては、アステミゾール、レボカバステン、セチリジン、デカルボエトキシルオラタジンおよびシンナリジンが挙げられ；抗精神病剤の具体的な例としては、ジブラドン、オランゼピン、チオチケシン塩酸塩、フルスピリレン、リスベリドンおよびベンフルリドールが挙げられ；胃腸剤の具体的な例としては、ローバミドおよびシサプリドが挙げられ；セロトニンアンタゴニストの具体的な例としては、ケタンセリンおよびミアンセリンが挙げられ；鎮痛剤の例は、リドケインであり；低血糖症剤の具体的な例は、アセトヘキサアミドであり；制吐剤の具体的な例は、ジメンヒドリンートであり；抗細菌剤の具体的な例は、コトリモキサゾールであり；ドーパミン作動剤の具体的な例は、L-DOPAであり；抗アルツハイマー病剤の具体的な例は、THAおよびドネペジルであり；抗潰瘍剤／H<sub>2</sub>アンタゴニストの具体的な例は、ファモチジンであり；鎮静剤／催眠剤の具体的な例としては、クロルジアゼポキsidおよびトリアゾラムが挙げられ；血管拡張剤の具体的な例は、アルプロスタジルであり；血小板阻害剤の具体的な例は、プロスタサイクリンであり；ACE阻害剤／抗高血圧症剤の具体的な例としては、エナラプリル酸(enalaprilic acid)およびリシノプリルであり；テトラサイクリン抗生物質の具体的な例としては、オキシテトラサイクリンおよびミノサイクリンが挙げられ；マクロライド抗生物質の具体的な例としては、エリスロマイシン、クラリスロマイシンおよびスピラマイシンが挙げられ；アザリド抗生物質の具体的な例は、アジスロマイシンであり；グリコゲンホスホリラーゼ阻害剤の具体的な例としては、[R-(R'S')] -5-クロロ-N-[2-ヒドロキシ-3-[メトキシメチルアミノ]-3-オキソ-1-(フェニルメチル)プロピル-1H-インドール-2-カルボキサミドおよび5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸[(1S)-ベンジル-(2R)-ヒドロキシ-3-((3R,4S)-ジヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-3-オキシプロピル]アミド

22

が挙げられ；コレステロールエステル転移蛋白質(CEPTP)阻害剤の具体的な例としては、[2R,4S]4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル、[2R,4S]4-[アセチル-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミノ]-2-エチル-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル、[2R,4S]4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステルが挙げられる。

【0063】本発明は、CEPTP阻害剤のいずれかの特定の構造または群によって制限されない。むしろ、本発明は、類としてのCEPTP阻害剤に対する一般的な適用性を有し、その類は、低い溶解度を有する化合物によって構成される傾向がある。

【0064】本発明の対象となりうる化合物は、数多くの特許および公開された出願において見出すことができる：例えば、DE 19741400A1；DE 19741399A1；WO9914215A1；WO9914174；DE 19709125A1；DE 19704244A1；DE 19704243A1；EP 818448A1；WO 9804528A2；DE 19627431A1；DE 19627430A1；DE 19627419A1；EP 796846A1；DE 19832159；DE 818197；DE 19741051；WO 9941237A1；WO 9914204A1；WO 9835937A1；JP 11049743；WO 200018721；WO200018723；WO200018724；WO200017164；WO200017165；WO200017166；EP 992496；および、EP 987251であり、これらの全ては、あらゆる目的に対してそれらの全体を参考とすることによって本明細書に組込む。

【0065】本発明は、水性使用環境中でそれらの濃度を増大させることが望ましいような十分に低い水性溶解度、低い生物学的利用能または遅い吸収速度を有するCEPTP阻害剤に対して有用である。したがって、使用環境中でCEPTP阻害剤の水性濃度を上昇させることが望ましいことが見出されていればいつでも、本発明は、有用性を見出すであろう。CEPTP阻害剤は、CEPTP阻害剤がいずれの生理学的に適切なpH(例えば、pH1-8)および約22°Cで、CEPTP阻害剤が最小水性溶解度約0.01mg/ml(または10μg/ml)を有することを意味する“実質的に水不溶性”である。(特に断わらない限り、本明細書および請求項で称する

23

場合は、約22℃で決定される。)本発明の組成物は、CETP阻害剤の溶解度が減少するにつれて、より大きな有用性を見出し、かくして、溶解度約2μg/ml未満を有するCETP阻害剤が好ましく、溶解度約0.5μg/mlを有するCETP阻害剤がなおさらに好ましい。多くのCETP阻害剤は、なおより低い溶解度(場合によっては、0.1μg/ml未満)さえ有し、実際の投与で到達する有効な血漿濃度について、経口投与する際に、十分に生物学的利用能となるような劇的な濃度増強を必要とする。

【0066】概して、溶解度が(mg/ml)がUSPシミュレートされた胃および腸緩衝液を含めいずれかの生理学的に適当な水性溶液(例えば、pH値1-8を有するもの)でも観測される最小値であり、投与量がmgである場合には、CETP阻害剤は、投与対水性溶解度比約100mlより大を有することができる。本発明の組成物は、上記したように、CETP阻害剤の溶解度が減少し、投与量が増大するにつれてより大きな有用性を見出す。かくして、本組成物は、投与量対溶解度の比が増大するにつれて好ましく、かくして、投与量対溶解度の比1000mlより大に対して好ましく、投与量対溶解度の比約5000mlに対してさらに好ましい。投与量対溶解度の比は、投与量(mg)÷水性溶解度(mg/ml)によって決定することができる。

【0067】多くのCETP阻害剤の経口による供給は、それらの水性溶解度が通常極めて低く、典型的には、2μg/ml未満であり、0.1μg/mlであることも多いので、とりわけ難しい。このような低い溶解度は、CETPに対して結合する種の個々の構造的特性の直接的な帰結であり、かくして、CETP阻害剤として作用する。この低い溶解度は、主として、CETP阻害剤の疎水性による。ClogPは、薬剤のオクタノールへの溶解度対薬剤の水への溶解度の比の10を底とする対数として定義され、疎水性の広く受け入れられている尺度である。概して、CETP阻害剤に対するClogP値は、4より大であり、5-7より大であることも多い。かくして、CETP阻害剤の類としての疎水性および不溶性は、経口による供給に対する個々のチャレンジを提供する。薬剤の実際の量を経口投与することにより血液中の治療薬剤レベルを達成するには、概して、胃腸液中の薬剤濃度における大きな増強および生ずる生物学的利用能の大きな増強を必要とする。胃腸液における薬剤濃度のこのような増強は、典型的には、所望される血液レベルを達成するために、少なくとも約10倍、多くは、少なくとも50倍、さらには、少なくとも200倍を必要とする。驚くべきことに、本発明の配合物は、薬剤濃度および生物学的利用能における必要とされる大きな増強を有することが立証されている。

【0068】慣用的な知識とは対照的に、水溶性濃度および生物学的利用能における増強の相対的な度合いは、

24

概して、溶解度が減少し、疎水性が増大するにつれて、CETP阻害剤に対して改良される。事実、本発明者らは、本質的に水不溶性、高度に疎水性であり、一連の物理的特性を特徴とするこれらCETP阻害剤の亜類を認識した。この亜類は、本発明の組成物を使用して配合する時に、水性濃度および生物学的利用能における劇的な増強を示す。

【0069】本質的に不溶性で疎水性のCETP阻害剤のこの亜類の第1の特性は、極めて低い水性溶解度である。極めて低い水性溶解度とは、生理学的に適したpH(pH1-8)での最小水性溶解度が約10μg/ml未満であり、好ましくは、約1μg/ml未満であることを意味する。

【0070】第2の特性は、非常に高い投与量対溶解度比である。極めて低い溶解度は、薬剤が慣用的に経口投与される時、胃腸管からの液体より薬剤の乏しいか遅い吸収をもたらすことが多い。極めて低い溶解度の薬剤に対して、乏しい吸収は、概して、投与量(経口的に与えられる薬剤の質量)が増大するにつれ、漸次さらに難しくなる。かくして、本質的に不溶性で疎水性のCETP阻害剤のこの亜類の第2の特性は、非常に高い投与量(mg)対溶解度(mg/ml)の比(ml)である。“非常に高い投与量対溶解度の比”は、投与量対溶解度の比が少なくとも1000ml、好ましくは、少なくとも5,000ml、さらに好ましくは、少なくとも10,000mlの値を有することを意味する。

【0071】本質的に不溶性で疎水性のCETP阻害剤のこの亜類の第3の特性は、それらが極めて疎水性であることである。極めて疎水性であるとは、薬剤のClogP値が少なくとも4.0、好ましくは、少なくとも5.0、さらに好ましくは、少なくとも5.5の値を有することを意味する。

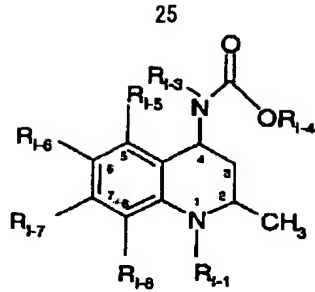
【0072】本質的に不溶性のCETP阻害剤のこの亜類の第4の特性は、それらが低い融点を有することである。概して、この亜類の薬剤は、約150℃以下の融点、好ましくは、約140℃以下の融点を有するであろう。

【0073】主として、これら4つの特性の幾つかまたは全ての結果として、この亜類のCETP阻害剤は、典型的には、非常に低い絶対生物学的利用能を有する。具体的には、この亜類の薬剤の絶対生物学的利用能は、それらの未分散状態で経口投与される時に、約10%未満であり、約5%未満であることがさらに多い。

【0074】さて、具体的なCETP阻害剤の化学構造に戻ると、本発明で有用性が見出されるCETP阻害剤の1つの類は、式I:

【0075】

【化1】



式I

【0076】〔式中、R<sub>1-1</sub>は、水素、Y<sub>1</sub>、W<sub>1</sub>-X<sub>1</sub>、W<sub>1</sub>-Y<sub>1</sub>であり；ここで、W<sub>1</sub>は、カルボニル、チオカルボニル、スルフィニルまたはスルホニルであり；X<sub>1</sub>は、-O-Y<sub>1</sub>、-S-Y<sub>1</sub>、-N(H)-Y<sub>1</sub>または-N(Y<sub>1</sub>)<sub>2</sub>であり；ここで、各場合についてのY<sub>1</sub>は、独立に、Z<sub>1</sub>；または、完全に飽和、一部不飽和または完全に不飽和な1-10員直鎖または分岐炭素鎖であり、結合炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素は、ハロで独立に一、二または三置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記炭素は、オキソで一置換されていてもよく、前記硫黄は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記窒素は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記炭素鎖は、Z<sub>1</sub>で一置換されていてもよく；ここで、Z<sub>1</sub>は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-8員環であるか、または、窒素、硫黄および酸素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、独立に採用される、2つの縮合した一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-6員環からなる2環式環であり；ここで、前記Z<sub>1</sub>置換基は、ハロ；(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；ヒドロキシ；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ；(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキシル；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル置換基は、ハロ；ヒドロキシ；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ；(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキシル；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル置換基は、また、1-9個のフッ素で置換されていてもよく；R<sub>1-3</sub>は、水素またはQ<sub>1</sub>であり；ここで、Q<sub>1</sub>は、完全に飽和、一部不飽和または完全に不飽和な1-6員直鎖または分岐炭素鎖であり、その結合炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1個のヘテロ原子で

26

置換されていてもよく、前記炭素は、ハロで独立に一、二または三置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記炭素は、オキソで一置換されていてもよく、前記硫黄は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記窒素は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記炭素鎖は、V<sub>1</sub>で一置換されていてもよく；ここで、V<sub>1</sub>は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-8員環であるか、または、窒素、硫黄および酸素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、独立に採用される、2つの縮合した一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-6員環からなる2環式環であり；前記V<sub>1</sub>置換基は、ハロ；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル；ヒドロキシ；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ；(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルバモイル；モノ-N-またはジ-N、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルカルバモイル；カルボキシル；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノで独立に一、二、三または四置換されていてもよく；前記(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルまたは(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル置換基は、ヒドロキシ；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ；(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキシル；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルまたは(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル置換基は、また、1-9個のフッ素で置換されていてもよく；R<sub>1-4</sub>は、Q<sub>1-1</sub>またはV<sub>1-1</sub>であり；ここで、Q<sub>1-1</sub>は、完全に飽和、一部不飽和または完全に不飽和な1-6員直鎖または分岐炭素鎖であり、その結合炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素は、ハロで独立に一、二または三置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記炭素は、オキソで一置換されていてもよく、前記硫黄は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記窒素は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記炭素鎖は、V<sub>1-1</sub>で一置換されていてもよく；ここで、V<sub>1-1</sub>は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-6員環であり；ここで、前記V<sub>1-1</sub>置換基は、ハロ；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ；アミノ；ニトロ；シアノ；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノで独立に一、二、三または四置換されていてもよく；前記(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル置換基は、オキソで一置換されていてもよく；前記(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル

27

置換基は、また、1-9個のフッ素で置換されていてもよく；ここで、R1-3は、VIを含有する必要があるか、または、R1-4は、VI-1を含有する必要がある；

R1-5、R1-6、R1-7およびR1-8は、各々、独立に、水素、ヒドロキシまたはオキシであり；ここで、前記オキシは、TI；または、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な1-12員直鎖または分岐炭素鎖であり、ここで、結合炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素は、ハロで独立に一、二または三置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記炭素は、オキシで一置換されていてもよく、前記硫黄は、オキシで一または二置換されていてもよく、前記窒素は、オキシで一または二置換されていてもよく、前記炭素鎖は、TIで一置換されていてもよく；ここで、TIは、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-8員環であるか、または、窒素、硫黄および酸素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、独立に採用される、2つの縮合した一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-6員環からなる2環式環であり；ここで、前記TI置換基は、ハロ；(C1-C6)アルキル；(C2-C6)アルケニル；ヒドロキシ；(C1-C6)アルコキシ；(C1-C4)アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキシ；カルボキシ；

(C1-C6)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N、N-(C1-C6)アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記(C1-C6)アルキル置換基は、ヒドロキシ；(C1-C6)アルコキシ；(C1-C4)アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキシ；カルボキシ；(C1-C6)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N、N-(C1-C6)アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記(C1-C6)アルキル置換基は、また、1-9個のフッ素で置換されていてもよい。]を有するオキシ置換された4-カルボキシアミノ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン類；および、前記化合物の薬学的に許容可能な塩類、エナンチオマーまたは立体異性体からなる。

【0077】式Iで表される化合物およびそれらの製造方法は、共通に譲渡された米国特許No. 6, 140, 342；米国特許No. 6, 362, 198およびEP特許公開987251に開示されており、これらの特許および特許公開は、あらゆる目的に対してそれらの全体を参考とすることによって本明細書に組込む。

【0078】好ましい実施態様において、CETP阻害剤は、式Iで表される以下の化合物：[2R, 4S] 4-[(3, 5-ジクロロベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6, 7-ジメトキシ-2-メチル-

28

3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；[2R, 4S] 4-[(3, 5-ジニトロベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6, 7-ジメトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；[2R, 4S] 4-[(2, 6-ジクロロピリジン-4-イルメチル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6, 7-ジメトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6, 7-ジメトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-7-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-エトキシカルボニル-アミノ]-6, 7-ジメトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6, 7-ジメトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル；[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6, 7-ジメトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸プロピルエステル；[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6, 7-ジメトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸t-ブチルエステル；[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メチル-6-トリフルオロメトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；[2R, 4S] (3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-(1-ブチル-6, 7-ジメトキシ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-カルバミン酸メチルエステル；[2R, 4S] (3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-(1-ブチル-6, 7-ジメトキシ-

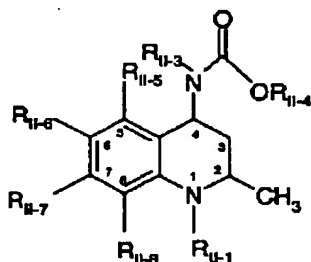
29

シ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-カルバミン酸メチルエステル; および, [2R, 4S] (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-[(1-(2-エチル-ブチル)-6, 7-ジメトキシ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-カルバミン酸メチルエステル塩酸塩; の1つから選択される。

【0079】本発明で有用性が見出されるCETP阻害剤のもう1つの類は、式I I:

【0080】

【化2】



式I I

【0081】〔式中、R11-1 は、水素、Y11、W11-X11、W11-Y11であり; ここで、W11は、カルボニル、チオカルボニル、スルフィニルまたはスルホニルであり; X11は、-O-Y11、-S-Y11、-N(H)-Y11または-N-(Y11)2であり; ここで、各場合についてのY11は、独立に、Z11; または、完全に飽和、一部不飽和または完全に不飽和な1-10員直鎖または分岐炭素鎖であり、結合炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素は、ハロで独立に一、二または三置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記炭素は、オキソで一置換されていてもよく、前記硫黄は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記窒素は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記炭素鎖は、Z11で一置換されていてもよく; Z11は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-12員環であるか、または、窒素、硫黄および酸素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、独立に採用される、2つの縮合した一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-6員環からなる2環式環であり; ここで、前記Z11置換基は、ハロ; (C2-C6) アルケニル; (C1-C6) アルキル; ヒドロキシ; (C1-C6) アルコキシ; (C1-C4) アルキルチオ; アミノ; ニトロ; シアノ; オキソ; カルボキシ;

(C1-C6) アルキルオキシカルボニル; モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6) アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく; 前記(C1-

30

C6) アルキル置換基は、ハロ; ヒドロキシ; (C1-C6) アルコキシ; (C1-C4) アルキルチオ; アミノ; ニトロ; シアノ; オキソ; カルボキシ; (C1-C6) アルキルオキシカルボニル; モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6) アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく; 前記(C1-C6) アルキル置換基は、また、1-9個のフッ素で置換されていてもよく; R11-3 は、水素またはQ11であり; ここで、Q11は、完全に飽和、一部不飽和または完全に不飽和な1-6員直鎖または分岐炭素鎖であり、その結合炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素から選択される1個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素は、ハロで一、二または三置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記炭素は、オキソで一置換されていてもよく、前記硫黄は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記窒素は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記炭素鎖は、V11で一置換されていてもよく; ここで、V11は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-12員環であるか、または、窒素、硫黄および酸素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、独立に採用される、2つの縮合した一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-6員環からなる2環式環であり; ここで、前記V11置換基は、ハロ; (C1-C6) アルキル; (C2-C6) アルケニル; ヒドロキシ; (C1-C6) アルコキシ; (C1-C4) アルキルチオ; アミノ; ニトロ; シアノ; オキソ; カルボキسامイル; モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6) アルキルカルボキسامイル; カルボキシ; (C1-C6) アルキルオキシカルボニル; モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6) アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく; 前記(C1-C6) アルキルまたは(C2-C6) アルケニル置換基は、ヒドロキシ; (C1-C6) アルコキシ; (C1-C4) アルキルチオ; アミノ; ニトロ; シアノ; オキソ; カルボキシ; (C1-C6) アルキルオキシカルボニル; モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6) アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく; 前記(C1-C6) アルキルまたは(C2-C6) アルケニル置換基は、また、1-9個のフッ素で置換されていてもよく; R11-4 は、Q11-1 またはV11-1であり; ここで、Q11-1は、完全に飽和、一部不飽和または完全に不飽和な1-6員直鎖または分岐炭素鎖であり、その結合炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素から選択される1個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素は、ハロで独立に一、二または三置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記炭素は、オキソで一置換されていてもよく、前記硫黄は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記窒素

31

は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記炭素鎖は、VII-1 で一置換されていてもよく；ここで、VII-1 は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-6員環であり；ここで、前記VII-1 置換基は、ハロ；(C1-C6) アルキル；(C1-C6) アルコキシ；アミノ；ニトロ；シアノ；(C1-C6) アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6) アルキルアミノで独立に一、二、三または四置換されていてもよく；前記(C1-C6) アルキル置換基は、オキソで一置換されていてもよく；前記(C1-C6) アルキル置換基は、また、1-9個のフッ素で置換されていてもよく；ここで、R11-3 は、VII を含有する必要があるか、または、R11-4 は、VII-1 を含有する必要がある；R11-5、R11-6、R11-7 およびR11-8 は、各々、独立に、水素、結合、ニトロまたはハロであり；ここで、前記結合は、T11；または、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な(C1-C12) 直鎖または分岐炭素鎖で置換され、ここで、炭素は、酸素、硫黄および窒素から選択される1個または2個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素原子は、ハロで独立に一、二または三置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記炭素は、オキソで一置換されていてもよく、前記硫黄は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記窒素は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記炭素鎖は、T11 で一置換されていてもよく；ここで、T11 は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-12員環であるか、または、窒素、硫黄および酸素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、独立に採用される、2つの縮合した一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-6員環からなる2環式環であり；ここで、前記T11 置換基は、ハロ；(C1-C6) アルキル；(C2-C6) アルケニル；ヒドロキシ；(C1-C6) アルコキシ；(C1-C4) アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキシ；(C1-C6) アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6) アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記(C1-C6) アルキル置換基は、ヒドロキシ；(C1-C6) アルコキシ；(C1-C4) アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキシ；(C1-C6) アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6) アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記(C1-C6) アルキル置換基は、また、1-9個のフッ素で置換されていてもよいが；ただし、置換基R11-5、R11-6、R11-7 およびR11-8 の少なくとも1つは、水素ではなく、かつ、オキシを介してキノリン部

32

分に結合されていない。] を有する4-カルボキシアミノ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン類；および、前記化合物の薬学的に許容可能な塩類、エナンチオマーまたは立体異性体からなる。

【0082】式IIで表される化合物およびそれらの製造方法は、共通に譲渡された米国特許No. 6, 147, 090；2000年9月27日に出願された米国特許出願No. 09/671, 400；およびPCT公開No. WO00/17166に開示されており、これら特許および特許出願の全ては、あらゆる目的に対してそれらの全体を参考とすることによって本明細書に相込む。

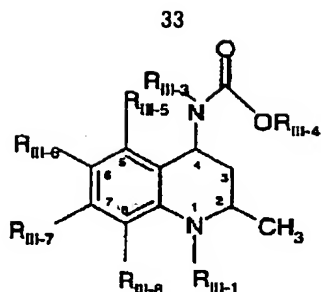
【0083】好ましい実施態様において、CETP阻害剤は、式Iで表される以下の化合物：〔2R, 4S〕4-〔(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-メチル-7-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；〔2R, 4S〕4-〔(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-7-クロロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；〔2R, 4S〕4-〔(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-6-クロロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；〔2R, 4S〕4-〔(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-2, 6, 7-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；〔2R, 4S〕4-〔(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-6, 7-ジエチル-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；〔2R, 4S〕4-〔(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-6-エチル-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；〔2R, 4S〕4-〔(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-メチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；および、〔2R, 4S〕4-〔(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-メチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；の1つから選択される。

【0084】本発明で有用性が見出されるCETP阻害剤のもう1つの類は、式III：

【0085】

【化3】





式III

【0086】〔式中、 $R_{III-1}$  は、水素、 $Y_{III}$ 、 $W_{III}$ 、 $X_{III}$ 、 $W_{III}-Y_{III}$  であり；ここで、 $W_{III}$  は、カルボニル、チオカルボニル、スルフィニルまたはスルホニルであり； $X_{III}$  は、 $-O-Y_{III}$ 、 $-S-Y_{III}$ 、 $-N(H)-Y_{III}$  または  $-N-(Y_{III})_2$  であり；各場合についての  $Y_{III}$  は、独立に、 $Z_{III}$ ；または、完全に飽和、一部不飽和または完全に不飽和の 1-10 員直鎖または分岐炭素鎖であり、結合炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素は、ハロで独立に一、二または三置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記炭素は、オキシで一置換されていてもよく、前記硫黄は、オキシで一または二置換されていてもよく、前記窒素は、オキシで一または二置換されていてもよく、前記炭素鎖は、 $Z_{III}$  で一置換されていてもよく；ここで、 $Z_{III}$  は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される 1-4 個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な 3-12 員環であるか、または、窒素、硫黄および酸素から独立に選択される 1-4 個のヘテロ原子を有してもよい、独立に採用される、2 つの縮合した一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な 3-6 員環からなる 2 環式環であり；ここで、前記  $Z_{III}$  置換基は、ハロ；(C2-C6) アルケニル；(C1-C6) アルキル；ヒドロキシ；(C1-C6) アルコキシ；(C1-C4) アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキシ；カルボキシ；(C1-C6) アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N、N-(C1-C6) アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記 (C1-C6) アルキル置換基は、ハロ；ヒドロキシ；(C1-C6) アルコキシ；(C1-C4) アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキシ；カルボキシ；(C1-C6) アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N、N-(C1-C6) アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記 (C1-C6) アルキル置換基は、1-9 個のフッ素で置換されていてもよく； $R_{III-3}$  は、水素または  $Q_{III}$  であり；ここで、 $Q_{III}$  は、完全に飽和、一部不飽和または完全に不飽和な 1-6 員直鎖または分岐炭素鎖であり、その結合炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素から

34

選択される 1 個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素は、ハロで独立に一、二または三置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記炭素は、オキシで一置換されていてもよく、前記硫黄は、オキシで一または二置換されていてもよく、前記窒素は、オキシで一または二置換されていてもよく、前記炭素鎖は、 $V_{III}$  で一置換されていてもよく；ここで、 $V_{III}$  は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される 1-4 個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な 3-12 員環であるか、または、窒素、硫黄および酸素から独立に選択される 1-4 個のヘテロ原子を有してもよい、独立に採用される、2 つの縮合した一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な 3-6 員環からなる 2 環式環であり；前記  $V_{III}$  置換基は、ハロ；(C1-C6) アルキル；(C2-C6) アルケニル；ヒドロキシ；(C1-C6) アルコキシ；(C1-C4) アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキシ；カルボキシ；モノ-N-またはジ-N、N-(C1-C6) アルキルカルボキシカルボニル；カルボキシ；(C1-C6) アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N、N-(C1-C6) アルキルアミノで独立に一、二、三または四置換されていてもよく；前記 (C1-C6) アルキルまたは (C2-C6) アルケニル置換基は、ヒドロキシ；(C1-C6) アルコキシ；(C1-C4) アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキシ；カルボキシ；(C1-C6) アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N、N-(C1-C6) アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記 (C1-C6) アルキルまたは (C2-C6) アルケニル置換基は、1-9 個のフッ素で置換されていてもよく； $R_{III-4}$  は、 $Q_{III-1}$  または  $V_{III-1}$  であり；ここで、 $Q_{III-1}$  は、完全に飽和、一部不飽和または完全に不飽和な 1-6 員直鎖または分岐炭素鎖であり、その結合炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素から選択される 1 個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素は、ハロで独立に一、二または三置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記炭素は、オキシで一置換されていてもよく、前記硫黄は、オキシで一または二置換されていてもよく、前記窒素は、オキシで一または二置換されていてもよく、前記炭素鎖は、 $V_{III-1}$  で一置換されていてもよく；ここで、 $V_{III-1}$  は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な 3-6 員環であり；ここで、前記  $V_{III-1}$  置換基は、ハロ；(C1-C6) アルキル；(C1-C6) アルコキシ；アミノ；ニトロ；シアノ；(C1-C6) アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N、N-(C1-C6) アルキルアミノで独立に一、二、三または四置換されていてもよく；前記 (C1-C6) アルキル置換基

35

は、オキソで置換されていてもよく；前記（C1-C6）アルキル置換基は、また、1-9個のフッ素で置換されていてもよく；ここで、R<sup>III</sup>-3 は、VIII を含有する必要があるか、または、R<sup>III</sup>-4 は、VIII-1 を含有する必要がある；R<sup>III</sup>-5 およびR<sup>III</sup>-6、もしくは、R<sup>III</sup>-6 およびR<sup>III</sup>-7、および／または、R<sup>III</sup>-7 およびR<sup>III</sup>-8 は、一緒になり、窒素、硫黄および酸素から独立に選択される1-3個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和または完全に不飽和である少なくとも1個の4-8員環を形成し；ここで、前記R<sup>III</sup>-5 およびR<sup>III</sup>-6、もしくは、R<sup>III</sup>-6 およびR<sup>III</sup>-7、および／または、R<sup>III</sup>-7 およびR<sup>III</sup>-8 によって形成される前記1つまたは複数の環は、ハロ；（C1-C6）アルキル；（C1-C4）アルキルスルホニル；（C2-C6）アルケニル；ヒドロキシ；（C1-C6）アルコキシ；（C1-C4）アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキシ；（C1-C6）アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N、N-（C1-C6）アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記（C1-C6）アルキル置換基は、ヒドロキシ；（C1-C6）アルコキシ；（C1-C4）アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキシ；（C1-C6）アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N、N-（C1-C6）アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記（C1-C6）アルキル置換基は、1-9個のフッ素を有してもよいが；ただし、置換基R<sup>III</sup>-5、R<sup>III</sup>-6、R<sup>III</sup>-7 および／またはR<sup>III</sup>-8 は、場合によっては、少なくとも1つの環を形成しなくともよく、各々、独立に、水素；ハロ；（C1-C6）アルコキシまたは（C1-C6）アルキルで

【0087】式IIIで表される化合物およびそれらの製造方法は、共通に譲渡された米国特許No. 6, 147, 089；米国特許No. 6, 310, 075；および、1999年9月14日に出願されたヨーロッパ特許出願No. 99307240. 4に開示されており；これらの特許および特許出願の全ては、あらゆる目的に対してそれらの全体を参考とすることによって本明細書に組込む。

【0088】好ましい実施態様において、CETP阻害剤は、式IIIで表される以下の化合物：〔2R, 4S〕4-〔（3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル）-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-メチル-2, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-シクロペンタ〔g〕キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；〔6R, 8S〕8-〔（3, 5-ビスートリフルオロメチル

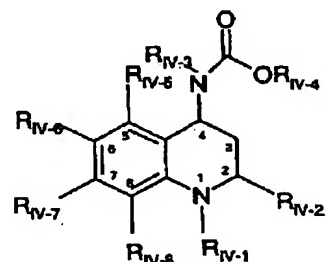
36

-ベンジル）-メトキシカルボニル-アミノ〕-6-メチル-3, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-2-チア-5-アザ-シクロペンタ〔b〕ナフタレン-5-カルボン酸エチルエステル；〔6R, 8S〕8-〔（3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル）-メトキシカルボニル-アミノ〕-6-メチル-3, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-2-フロ〔2, 3-g〕キノリン-5-カルボン酸エチルエステル；〔2R, 4S〕4-〔（3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル）-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-メチル-3, 4, 6, 8-テトラヒドロ-2H-フロ〔3, 4-g〕キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；〔2R, 4S〕4-〔（3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル）-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-メチル-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ〔g〕キノリン-1-カルボン酸プロピルエステル；〔7R, 9S〕9-〔（3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル）-メトキシカルボニル-アミノ〕-7-メチル-1, 2, 3, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-6-アザ-シクロペンタ〔a〕ナフタレン-6-カルボン酸エチルエステル；および、〔6S, 8R〕6-〔（3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル）-メトキシカルボニル-アミノ〕-8-メチル-1, 2, 3, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-9-アザ-シクロペンタ〔a〕ナフタレン-9-カルボン酸エチルエステル；の1つから選択される。

【0089】本発明で有用性が見出されるCETP阻害剤のもう1つの類は、式IV：

【0090】

【化4】



式IV

【0091】〔式中、R<sup>IV</sup>-1 は、水素、Y<sup>IV</sup>、W<sup>IV</sup>-X<sup>IV</sup>、または、W<sup>IV</sup>-Y<sup>IV</sup>であり；ここで、W<sup>IV</sup>は、カルボニル、チオカルボニル、スルフィニルまたはスルホニルであり；X<sup>IV</sup>は、-O-Y<sup>IV</sup>、-S-Y<sup>IV</sup>、-N(H)-Y<sup>IV</sup>または-N-(Y<sup>IV</sup>)<sub>2</sub>であり；ここで、各場合についてのY<sup>IV</sup>は、独立に、Z<sup>IV</sup>；または、完全に飽和、一部不飽和または完全に不飽和な1-10員直鎖または分岐炭素鎖であり、結合炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素は、



37

ハロで独立に一、二または三置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記炭素は、オキソで一置換されていてもよく、前記硫黄は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記窒素は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記炭素鎖は、ZIVで一置換されていてもよく；ここで、ZIVは、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-8員環であるか、または、窒素、硫黄および酸素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、独立に採用される、2つの縮合した一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-6員環からなる2環式環であり；ここで、前記ZIV置換基は、ハロ；(C2-C6)アルケニル；(C1-C6)アルキル；ヒドロキシ；(C1-C6)アルコキシ；(C1-C4)アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキシ；(C1-C6)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6)アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記(C1-C6)アルキル置換基は、ハロ；ヒドロキシ；(C1-C6)アルコキシ；(C1-C4)アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキシ；(C1-C6)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6)アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記(C1-C6)アルキル置換基は、また、1-9個のフッ素で置換されていてもよく；RIV-2は、一部飽和、完全に飽和、完全に不飽和な1-6員直鎖または分岐炭素鎖であり、その結合炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素原子は、ハロで独立に一、二または三置換されていてもよく、前記炭素は、オキソで一置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記硫黄は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記窒素は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記RIV-2は、酸素、硫黄および窒素から選択される1個または2個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-7員環であり、ここで、前記RIV-2環は、(C1-C4)アルキルを介して結合していてもよく；ここで、前記RIV-2環は、ハロ；(C2-C6)アルケニル；(C1-C6)アルキル；ヒドロキシ；(C1-C6)アルコキシ；(C1-C4)アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキシ；(C1-C6)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6)アルキルアミノで独立に一、二、または三置換されていてもよく；前記(C1-C6)アルキル置換基は、ハロ；ヒドロキシ；(C1-C6)アルコキシ；(C1-C4)アルキルチオ；オキソ；または、(C1-C6)アルキルオキシカルボニルで独立に一、二

38

または三置換されていてもよいが；ただし、RIV-2は、メチルではなく；RIV-3は、水素またはQIVであり；ここで、QIVは、完全に飽和、一部不飽和または完全に不飽和な1-6員直鎖または分岐炭素鎖であり、その結合炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素から選択される1個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素は、ハロで独立に一、二または三置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記炭素は、オキソで一置換されていてもよく、前記硫黄は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記窒素は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記炭素鎖は、VIVで一置換されていてもよく；ここで、VIVは、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-8員環であるか、または、窒素、硫黄および酸素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、独立に採用される、2つの縮合した一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-6員環からなる2環式環であり；前記VIV置換基は、ハロ；(C1-C6)アルキル；(C2-C6)アルケニル；ヒドロキシ；(C1-C6)アルコキシ；(C1-C4)アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキサモイル；モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6)アルキルカルボキサモイル；カルボキシ；(C1-C6)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6)アルキルアミノで独立に一、二、三または四置換されていてもよく；前記(C1-C6)アルキルまたは(C2-C6)アルケニル置換基は、ヒドロキシ；(C1-C6)アルコキシ；(C1-C4)アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキシ；(C1-C6)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6)アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記(C1-C6)アルキルまたは(C2-C6)アルケニル置換基は、また、1-9個のフッ素で置換されていてもよく；RIV-4は、QIV-1またはVIV-1であり；ここで、QIV-1は、完全に飽和、一部不飽和または完全に不飽和な1-6員直鎖または分岐炭素鎖であり、その結合炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素から選択される1個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素は、ハロで独立に一、二または三置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記炭素は、オキソで一置換されていてもよく、前記硫黄は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記窒素は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記炭素鎖は、VIV-1で一置換されていてもよく；ここで、VIV-1は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-6員環であり；ここで、前記VIV-1置換基は、ハロ；(C1-

39

C6) アルキル; (C1-C6) アルコキシ; アミノ; ニトロ; シアノ; (C1-C6) アルキルオキシカルボニル; モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6) アルキルアミノで独立に一、二、三または四置換されていてもよく; 前記(C1-C6) アルキル置換基は、オキソで一置換されていてもよく; 前記(C1-C6) アルキル置換基は、また、1-9個のフッ素で置換されていてもよく; ここで、RIV-3 は、VIVを含有する必要があるか、または、RIV-4 は、VIV-1を含有置換する必要がある; RIV-5、RIV-6、RIV-7 およびRIV-8 は、各々、独立に、水素、結合、ニトロまたはハロであり; ここで、前記結合は、TIV; または、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な(C1-C12) 直鎖または分岐炭素鎖であり、ここで、炭素は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素原子は、ハロで独立に一、二または三置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記炭素は、オキソで一置換されていてもよく、前記硫黄は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記窒素は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記炭素鎖は、TIVで一置換されていてもよく; ここで、TIVは、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-8員環であるか、または、窒素、硫黄および酸素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、独立に採用される、2つの縮合した一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-6員環からなる2環式環であり; ここで、前記TIV置換基は、ハロ; (C1-C6) アルキル; (C2-C6) アルケニル; ヒドロキシ; (C1-C6) アルコキシ; (C1-C4) アルキルチオ; アミノ; ニトロ; シアノ; オキソ; カルボキシ; (C1-C6) アルキルオキシカルボニル; モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6) アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく; 前記(C1-C6) アルキル置換基は、ヒドロキシ; (C1-C6) アルコキシ; (C1-C4) アルキルチオ; アミノ; ニトロ; シアノ; オキソ; カルボキシ; (C1-C6) アルキルオキシカルボニル; モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6) アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく; 前記(C1-C6) アルキル置換基は、また、1-9個のフッ素で置換されていてもよく; ここで、RIV-5 およびRIV-6、もしくは、RIV-6 およびRIV-7 および/またはRIV-7 およびRIV-8 は、また、一緒に合さって、窒素、硫黄および酸素から独立に選択される1-3個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和または完全に不飽和である少なくとも1個の4-8員環を形成することができ; ここで、RIV-5 およびRIV-6、もしくは、RIV-6 およびRIV-7 および/またはRIV-7 およびRIV-8 によって形成される前記1個または複数の環は、

40

ハロ; (C1-C6) アルキル; (C1-C4) アルキルスルホニル; (C2-C6) アルケニル; ヒドロキシ; (C1-C6) アルコキシ; (C1-C4) アルキルチオ; アミノ; ニトロ; シアノ; オキソ; カルボキシ; (C1-C6) アルキルオキシカルボニル; モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6) アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく; 前記(C1-C6) アルキル置換基は、ヒドロキシ; (C1-C6) アルコキシ; (C1-C4) アルキルチオ; アミノ; ニトロ; シアノ; オキソ; カルボキシ; (C1-C6) アルキルオキシカルボニル; モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6) アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく; 前記(C1-C6) アルキル置換基は、また、1-9個のフッ素で置換されていてもよいが; ただし、RIV-2 がカルボキシルまたは(C1-C4) アルキルカルボキシルである時、RIV-1 は、水素ではない。]を有する4-カルボキシアミノ-2-置換された-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノロン類; 前記化合物の薬学的に許容可能な塩類、エナンチオマーまたは立体異性体からなる。

【0092】式IVで表される化合物およびそれらの製造方法は、共通に譲渡された米国特許No. 6, 197, 786; 10/10/00に出願された米国特許出願シリアルNo. 09/685, 3000; および、PCT公開No. WO00/17164に開示されており、これらの特許および特許出願は、あらゆる目的に対してそれら全体を参考とすることによって本明細書に組み込む。

【0093】好ましい実施態様において、CETP阻害剤は、式IVで表される以下の化合物: [2S, 4S] 4-[(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-イソプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; [2S, 4S] 4-[(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-クロロ-2-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; [2S, 4S] 2-シクロプロピル-4-[(3, 5-ジクロロ-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; [2S, 4S] 4-[(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸t-ブチルエステル; [2R, 4R] 4-[(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イ

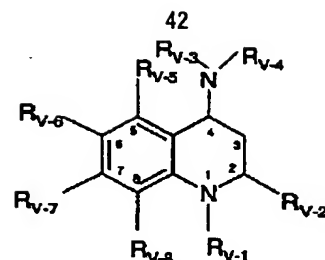
41

ソプロピルエステル；〔2S, 4S〕4-〔(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；〔2S, 4S〕4-〔(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-シクロブチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；〔2R, 4S〕4-〔(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；〔2S, 4S〕4-〔(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-メトキシメチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；〔2R, 4S〕4-〔(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸2-ヒドロキシ-エチルエステル；〔2S, 4S〕4-〔(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；〔2R, 4S〕4-〔(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；〔2S, 4S〕4-〔(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸プロピルエステル；および、〔2R, 4S〕4-〔(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ〕-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸プロピルエステル；の1つから選択される。

【0094】本発明で有用性を見出されるCETP阻害剤のもう1つの類は、式V：

【0095】

【化5】



式V

【0096】〔式中、Rv-1は、Yv、Wv-Xv、Wv-Yvであり；ここで、Wvは、カルボニル、チオカルボニル、スルフィニルまたはスルホニルであり；Xvは、-O-Yv、-S-Yv、-N(H)-Yvまたは-N-(Yv)2であり；ここで、各場合についてのYvは、独立に、Zv；または、完全に飽和、一部不飽和または完全に不飽和な1-10員直鎖または分岐炭素鎖であり、結合炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素は、ハロで独立に一、二または三置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記炭素は、オキソで一置換されていてもよく、前記硫黄は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記窒素は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記炭素鎖は、Zvで一置換されていてもよく；ここで、Zvは、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-8員環であるか、または、窒素、硫黄および酸素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、独立に採用される、2つの縮合した一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-6員環からなる2環式環であり；ここで、前記Zv置換基は、ハロ；(C2-C6)アルケニル；(C1-C6)アルキル；ヒドロキシ；(C1-C6)アルコキシ；(C1-C4)アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキシ；(C1-C6)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6)アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記(C1-C6)アルキル置換基は、ハロ；ヒドロキシ；(C1-C6)アルコキシ；(C1-C4)アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキシ；(C1-C6)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N, N-(C1-C6)アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記(C1-C6)アルキル置換基は、また、1-9個のフッ素で置換されていてもよく；Rv-2は、一部飽和、完全に飽和、完全に不飽和な1-6員直鎖または分岐炭素鎖であり、その結合炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素から選択される1個または2個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素原子は、ハロで独立に一、二または三置換されていてもよく

43

く、前記炭素は、オキソで一置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記硫黄は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記窒素は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記RV-2は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-7員環であり、ここで、前記RV-2環は、(C1-C4)アルキルを介して結合していてもよく、ここで、前記RV-2環は、ハロ；(C2-C6)アルケニル；(C1-C6)アルキル；ヒドロキシ；(C1-C6)アルコキシ；(C1-C4)アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキシ；(C1-C6)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N，N-(C1-C6)アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記(C1-C6)アルキル置換基は、ハロ；ヒドロキシ；(C1-C6)アルコキシ；(C1-C4)アルキルチオ；オキソ；または、(C1-C6)アルキルオキシカルボニルで独立に一、二または三置換されていてもよく；RV-3は、水素またはQVであり；ここで、QVは、完全に飽和、一部不飽和または完全に不飽和な1-6員直鎖または分岐炭素鎖であり、その結合炭素以外の炭素は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素は、ハロで独立に一、二または三置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記炭素は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記硫黄は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記窒素は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記炭素鎖は、VVで一置換されていてもよく；ここで、VVは、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-8員環であるか、または、窒素、硫黄および酸素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、独立に採用される、2つの縮合した一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-6員環からなる2環式環であり；前記VV置換基は、ハロ；(C1-C6)アルキル；(C2-C6)アルケニル；ヒドロキシ；(C1-C6)アルコキシ；(C1-C4)アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキサモイル；モノ-N-またはジ-N，N-(C1-C6)アルキルカルボキサモイル；カルボキシ；(C1-C6)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N，N-(C1-C6)アルキルアミノで独立に一、二、三または四置換されていてもよく；前記(C1-C6)アルキルまたは(C2-C6)アルケニル置換基は、ヒドロキシ；(C1-C6)アルコキシ；(C1-C4)アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキシ；(C1-C6)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N，N-(C1-C6)アルキルアミノで独立に一、二

44

または三置換されていてもよく；前記(C1-C6)アルキルまたは(C2-C6)アルケニル置換基は、また、1-9個のフッ素で置換されていてもよく；RV-4は、シアノ；ホルミル；WV-1 QV-1；WV-1 VV-1；(C1-C4)アルキレンVV-1またはVV-2であり；ここで、WV-1は、カルボニル；チオカルボニル；SOまたはSO<sub>2</sub>であり；ここで、QV-1は、完全に飽和、一部不飽和または完全に不飽和な1-6員直鎖または分岐炭素鎖であり、その炭素は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素は、ハロで独立に一、二または三置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記炭素は、オキソで一置換されていてもよく、前記硫黄は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記窒素は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記炭素鎖は、VV-1で一置換されていてもよく；ここで、VV-1は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-6員環、または、窒素、硫黄、酸素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、独立に採用される、2つの縮合した一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-6員環からなる2環式環であり；ここで、前記VV-1置換基は、ハロ；(C1-C6)アルキル；(C1-C6)アルコキシ；ヒドロキシ；オキソ；アミノ；ニトロ；シアノ；(C1-C6)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N，N-(C1-C6)アルキルアミノで独立に一、二、三または四置換されていてもよく；前記(C1-C6)アルキル置換基は、オキソで一置換されていてもよく；前記(C1-C6)アルキル置換基は、また、1-9個のフッ素で置換されていてもよく；ここで、VV-2は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を含有する一部飽和、完全に飽和、または完全に不飽和な5-7員環であり；ここで、前記VV-2置換基は、ハロ；(C1-C2)アルキル；(C1-C2)アルコキシ；ヒドロキシまたはオキソで独立に一、二または三置換されていてもよく；ここで、前記(C1-C2)アルキルは、1-5個のフッ素を有してもよく；ここで、RV-4は、C<sup>4</sup>窒素に直接結合したオキシカルボニルを含まず；ここで、RV-3は、VVを含有する必要があるか、または、RV-4は、VV-1を含有する必要がある；RV-5、RV-6、RV-7およびRV-8は、独立に、水素、結合、ニトロまたはハロであり；ここで、前記結合は、TV；または、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な(C1-C12)直鎖または分岐炭素鎖であり、ここで、炭素は、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子で置換されていてもよく、前記炭素原子は、ハロで独立に一、二または三置換されていてもよく、前記炭素は、ヒドロキシで一置換されていてもよく、前記炭素

45

は、オキソで一置換されていてもよく、前記硫黄は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記窒素は、オキソで一または二置換されていてもよく、前記炭素鎖は、TVで一置換されていてもよく；ここで、TVは、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-12員環であるか、または、窒素、硫黄および酸素から独立に選択される1-4個のヘテロ原子を有してもよい、独立に採用される、2つの縮合した一部飽和、完全に飽和または完全に不飽和な3-6員環からなる2環式環であり；ここで、前記TV置換基は、ハロ；(C1-C6)アルキル；(C2-C6)アルケニル；ヒドロキシ；(C1-C6)アルコキシ；(C1-C4)アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキシ；(C1-C6)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N、N-(C1-C6)アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記(C1-C6)アルキル置換基は、ヒドロキシ；(C1-C6)アルコキシ；(C1-C4)アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキシ；(C1-C6)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N、N-(C1-C6)アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記(C1-C6)アルキル置換基は、また、1-9個のフッ素で置換されていてもよく；ここで、RV-5およびRV-6、もしくは、RV-6およびRV-7、および/または、RV-7およびRV-8は、また、一緒になって、窒素、硫黄および酸素から独立に選択される1-3個のヘテロ原子を有してもよい、一部飽和または完全に不飽和である少なくとも1個の環を形成することができ；ここで、RV-5およびRV-6、もしくは、RV-6およびRV-7、および/または、RV-7およびRV-8によって形成される前記環は、ハロ；(C1-C6)アルキル；(C1-C4)アルキルスルホニル；(C2-C6)アルケニル；ヒドロキシ；(C1-C6)アルコキシ；(C1-C4)アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキシ；(C1-C6)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N、N-(C1-C6)アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記(C1-C6)アルキル置換基は、ヒドロキシ；(C1-C6)アルコキシ；(C1-C4)アルキルチオ；アミノ；ニトロ；シアノ；オキソ；カルボキシ；(C1-C6)アルキルオキシカルボニル；モノ-N-またはジ-N、N-(C1-C6)アルキルアミノで独立に一、二または三置換されていてもよく；前記(C1-C6)アルキル置換基は、また、1-9個のフッ素で置換されていてもよい。]を有する4-アミノ置換された2-置換された-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン類；前記化合物の薬学的に許容可能な塩類、エナンチオマーまたは立体異性体からなる。

【0097】式Vで表される化合物およびそれらの製造

46

方法は、共通に譲渡された米国特許No. 6, 140, 343；2000年9月27日に出願された米国特許出願シリアルNo. 09/671, 221；および、PCT公開No. WO00/17165に開示されており；これらの特許および特許出願は、あらゆる目的に対してそれらの全体を参考とすることによって本明細書に相込む。

【0098】好ましい実施態様において、CETP阻害剤は、式Vで表される以下の化合物：[2S, 4S] 4-[(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-ホルミル-アミノ]-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；[2S, 4S] 4-[(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-ホルミル-アミノ]-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸プロピルエステル；[2S, 4S] 4-[アセチル-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-アミノ]-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸t-ブチルエステル；[2R, 4S] 4-[アセチル-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；[2R, 4S] 4-[アセチル-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-アミノ]-2-メチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；[2S, 4S] 4-[1-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-ウレイド]-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；[2R, 4S] 4-[アセチル-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；[2S, 4S] 4-[アセチル-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-アミノ]-2-メトキシメチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；[2S, 4S] 4-[アセチル-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-アミノ]-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸プロピルエステル；[2S, 4S] 4-[アセチル-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-アミノ]-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル；[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-ホルミル-アミノ]-2-エチル

47

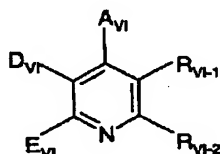
ル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル;

[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-ホルミル-アミノ]-2-メチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル; [2S, 4S] 4-[アセチル-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-アミノ]-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; [2R, 4S] 4-[(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-ホルミル-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル; [2S, 4S] 4-[(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-ホルミル-アミノ]-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル; [2R, 4S] 4-[(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-ホルミル-アミノ]-2-メチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; および、[2R, 4S] 4-[アセチル-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-アミノ]-2-メチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; の1つから選択される。

【0099】本発明で有用性が見出されるCETP阻害剤のもう1つの類は、式VI:

【0100】

【化6】



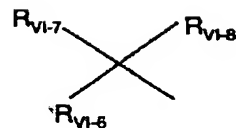
式VI

【0101】〔式中、A<sub>VI</sub>は、6-10個の炭素原子を含有するアリールを表し、これは、ハロゲン; ニトロ; ヒドロキシル; トリフルオロメチル; トリフルオロメトキシ; または、各々、7個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルキル、アシル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシの形態; あるいは、式-BNR<sub>VI-3</sub> R<sub>VI-4</sub>に従う基の形態の5個以下の同一または異なる置換基で置換されていてもよく; ここで、R<sub>VI-3</sub> および R<sub>VI-4</sub>は、同一または異なり、水素; フェニル; または、6個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルキルを表し; D<sub>VI</sub>は、6-10個の炭素原子を含有するアリールを表し; これは、フェニル; ニトロ; ハロゲン; トリフルオロメチル; トリフルオロメトキシ; あるいは、式R<sub>VI-5</sub>-L<sub>VI</sub>-;

48

【0102】

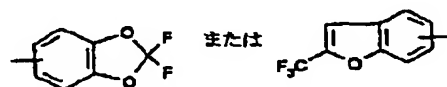
【化7】



【0103】; または、R<sub>VI-9</sub>-T<sub>VI</sub>-V<sub>VI</sub>-X<sub>VI</sub>に従う基で置換されていてもよく; ここで、R<sub>VI-5</sub>、R<sub>VI-6</sub> および R<sub>VI-9</sub>は、相互に独立に、3-6個の炭素原子を含有するシクロアルキルか、6-10個の炭素原子を含有するアリールか; S、N および/または Oの系列からの4個以下のヘテロ原子を含有する5-7員のベンゾ縮合、飽和または不飽和であってもよい1-, 2-または3環式ヘテロ環を表し; その環は、N官能基を介しての窒素含有環の場合に、ハロゲン; トリフルオロメチル; ニトロ; ヒドロキシル; シアノ; カルボキシル; トリフルオロメトキシ; 各々、6個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アシル、アルキル、アルキルチオ、アルキルアルコキシ、アルコキシまたはアルコキシカルボニル; 各々、6-10個の炭素原子を含有するアリールまたはトリフルオロメチル置換されたアリール; または、S、N および/または O系列からの3個以下のヘテロ原子を含有するベンゾ縮合されていてもよい芳香族5-7員ヘテロ環の形態; および/または、式BOR<sub>VI-10</sub>; -SR<sub>VI-11</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>VI-12</sub> またはBNR<sub>VI-13</sub> R<sub>VI-14</sub>に従う基の形態の5個以下の同一または異なる置換基で置換されていてもよく; ここで、R<sub>VI-10</sub>、R<sub>VI-11</sub> および R<sub>VI-12</sub>は、相互に独立に、6-10個の炭素原子を含有するアリールを表し; これは、同様に、フェニル; ハロゲン; 6個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルキルの形態の2個以下の同一または異なる置換基で置換されていてもよく; R<sub>VI-13</sub> および R<sub>VI-14</sub>は、同一または異なり、上記したR<sub>VI-3</sub> および R<sub>VI-4</sub>の意味を有するか; または、R<sub>VI-5</sub> および/または R<sub>VI-6</sub>は、式:

【0104】

【化8】



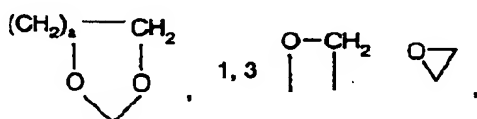
【0105】に従う基を表し; R<sub>VI-7</sub>は、水素またはハロゲンを表し; R<sub>VI-8</sub>は、水素; ハロゲン; アジド; トリフルオロメチル; ヒドロキシル; トリフルオロメトキシ; 各々、6個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルコキシまたはアルキル; 式:

-NR<sub>VI-15</sub> R<sub>VI-16</sub>

に従う基を表し; ここで、R<sub>VI-15</sub> および R<sub>VI-16</sub>は、同一または異なり、上記したR<sub>VI-3</sub> および R<sub>VI-4</sub>の意味を有するか; または、R<sub>VI-7</sub> および R<sub>VI-8</sub>は、一緒になって、式: =O; もしくは、=NR<sub>VI-17</sub>に従う基を形成

49

し；ここで、RVI-17 は、水素；または、各々、6個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルキル、アルコキシまたはアシルを表し；LVI は、各々、8個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルキレンまたはアルケニレン鎖を表し；これらは、2個以下のヒドロキシル基で置換されているいてもよく；TVI およびXVI は、同一または異なり、8個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルキレンを表すか；または、TVI またはXVI は、結合を表し；VVI は、酸素もしくは硫黄原子またはBNRVI-18 基を表し；ここで、RVI-18 は、水素；または、6個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルキル；あるいは、フェニルを表し；EVI は、3-8個



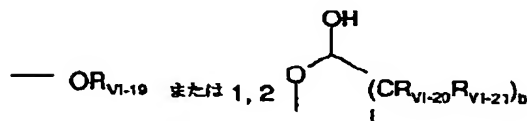
【0107】に従う基で置換されている必要がある；ここで、a および b は、同一または異なり、1、2または3に等しい数を表し；RVI-19 は、水素原子；3-7個の炭素原子を含有するシクロアルキル；8個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐シリルアルキル；または、8個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルキルを表し；これは、ヒドロキシル；6個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルコキシ；または、フェニルで置換されているいてもよく；これは、同様に、ハロゲン；ニトロ；トリフルオロメチル；トリフルオロメトキシ；または、フェニル；もしくは、テトラゾール置換されたフェニル；および、式：BORVI-22 に従う基で置換されているいてもよいアルキルで置換されているいてもよく；ここで、RVI-22 は、4個以下の炭素原子を含有する直鎖もしくは分岐アシル；または、ベンジルを表すか；または、RVI-19 は、20個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アシル；または、ベンゾイルを表し；これは、ハロゲン；トリフルオロメチル；ニトロ；もしくは、トリフルオロメトキシ；または、8個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐フルオロアシルで置換されているいてもよく；RVI-20 およびRVI-21 は、同一または異なり、水素；フェニル；または、6個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルキルを表すか；または、RVI-20 およびRVI-21 は、一緒になって、3-6員炭素環を形成し；その形成される炭素環は、トリフルオロメチル；ヒドロキシル；ニトリル；ハロゲン；カルボキシル；ニトロ；アジド、シアノ、各々、3-7個の炭素原子を含有するシクロアルキルまたはシクロアルキルオキシ；各々、6個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルコキシカルボニル、アルコキシまたはアルキルチオ；6個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルキルの形態の6個以下の同一または異なる置換基で置換されているいてもよく、または、ジェミナルに置換されてい

50

の炭素原子を含有するシクロアルキル；8個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルキルを表し；これは、3-8個の炭素原子を含有するシクロアルキル；もしくは、ヒドロキシル；または、フェニルで置換されているいてもよく；これは、ハロゲンまたはトリフルオロメチルで置換されているいてもよく；RVI-1 およびRVI-2 は、一緒になって、7個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルキレンを形成し；これは、カルボニル基；および／または、式：

【0106】

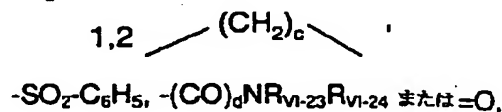
【化9】



てもよく；これは、同様に、ヒドロキシル；ベンジルオキシ；トリフルオロメチル；ベンゾイル；各々、4個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルコキシ、オキシアセチルまたはカルボキシル；および／または、フェニルの形態の2個以下の同一または異なる置換基で置換されているいてもよく；これは、同様に、ハロゲン；トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシで置換されているいてもよく；および／または、形成されるその炭素環は、フェニル；ベンゾイル；チオフェニルまたはスルホンルベンジルの形態の5個以下の同一または異なる置換基で置換されているいてもよく；ジェミナルに置換されているいてもよく；これは、同様に、ハロゲン；トリフルオロメチル；トリフルオロメトキシまたはニトロで置換されているいてもよく；および／または、式：

【0108】

【化10】



【0109】に従う基の形態で置換されているいてもよく；ここで、c は、1、2、3または4に等しい数であり；d は、0または1に等しい数であり；RVI-23 およびRVI-24 は、同一または異なり、水素；3-6個の炭素原子を含有するシクロアルキル；6個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルキル；ベンジル；または、フェニルを表し；これは、ハロゲン；トリフルオロメチル；シアノ；フェニルまたはニトロの形態の2個以下の同一または異なる置換基で置換されているいてもよく；および／または、形成されるその炭素環は、式：

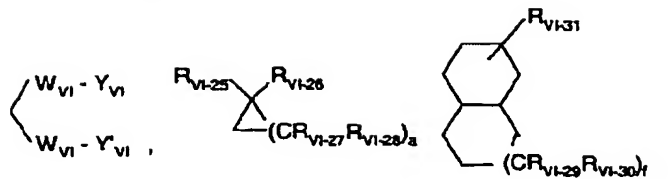
【0110】

【化11】

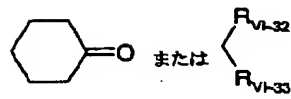
50



51



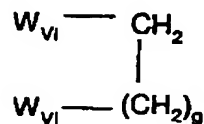
52



【0111】に従うスピロ結合した基で置換されているもよく；ここで、WVI は、酸素原子か硫黄原子のいずれかを表し；YVI および Y'VI は、一緒になって、2-6 員直鎖または分岐アルキレン鎖を形成し；e は、1、2、3、4、5、6 または 7 に等しい数であり；f は、1 または 2 に等しい数であり；RVI-25、RVI-26、RVI-27、RVI-28、RVI-29、RVI-30 および RVI-31 は、同一または異なり、水素；トリフルオロメチル；フェニル；ハロゲン；または、各々、6 個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルキルまたはアルコキシを表すか；もしくは、RVI-25 および RVI-26 または RVI-27 および RVI-28 は、各々、一緒になって、6 個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルキル鎖を表すか；または、RVI-25 および RVI-26 または RVI-27 および RVI-28 は、各々、一緒になって、式：

【0112】

【化12】



【0113】に従う基を形成し；ここで、WVI は、上記した意味を有し；g は、1、2、3、4、5、6 または 7 に等しい数であり；RVI-32 および RVI-33 は、一緒になって、3-7 員ヘテロ環を形成し；これは、式：S O；SO2 または BNRVI-34 に従う基を含有し；ここで、RVI-34 は、水素原子；フェニル；ベンジル；または、4 個以下の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルキル；その塩および N オキシドを表すが；5 (6H) キノロン類；3-ベンゾイル-7、8-ジヒドロ-2、7、7-トリメチル-4-フェニル以外である。] を有するシクロアルカノーピリジン類；前記化合物の薬学的に許容可能な塩類、エナンチオマーまたは立体異性体からなる。

【0114】式 VI で表される化合物およびそれらの製造方法は、ヨーロッパ特許出願 NO. EP 818448 A1；米国特許 No. 6,207,671；および、米国特許 No. 6,069,148 に開示されており、これらの特許出願および特許は、あらゆる目的に対してそれら全体を参考とすることによって本明細書に組込む。

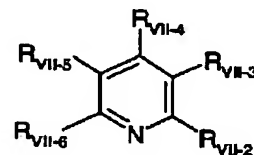
【0115】好ましい実施態様において、CETP 阻害剤は、式 VI で表される以下の化合物：2-シクロペンチル-4- (4-フルオロフェニル) -7、7-ジメチル

ル-3- (4-トリフルオロメチルベンゾイル) -4、6、7、8-テトラヒドロ-1H-キノリン-5-オン；2-シクロペンチル-4- (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-7、7-ジメチル-3- (4-トリフルオロメチルベンゾイル) -7、8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン；[2-シクロペンチル-4- (4-フルオロフェニル) -7、7-ジメチル-5、6、7、8-テトラヒドロキノリン-3-イル] - (4-トリフルオロメチルフェニル) -メタノン；[5- (t-ブチルジメチルシラニルオキシ) -2-シクロペンチル-4- (4-フルオロフェニル) -7、7-ジメチル-5、6、7、8-テトラヒドロキノリン-3-イル] - (4-トリフルオロメチルフェニル) -メタノール；5- (t-ブチルジメチルシラニルオキシ) -2-シクロペンチル-4- (4-フルオロフェニル) -3- [フルオロ (4-トリフルオロメチルフェニル) -メチル] -7、7-ジメチル-5、6、7、8-テトラヒドロキノリン；および、2-シクロペンチル-4- (4-フルオロフェニル) -3- [フルオロ (4-トリフルオロメチルフェニル) -メチル] -7、7-ジメチル-5、6、7、8-テトラヒドロキノリン-5-オール；の 1 つから選択される。

【0116】本発明で有用性が見出される CETP 阻害剤のもう 1 つの類は、式 VII：

【0117】

【化13】



式VII

【0118】〔式中、RVI-2 および RVI-6 は、水素；ヒドロキシ；アルキル；フッ素化されたアルキル；フッ素化されたアラルキル；クロロフッ素化されたアルキル；シクロアルキル；ヘテロサイクリル；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；アルコシアルキルおよびアルコシカルボニルからなる群より独立に選択されるが；ただし、RVI-2 および RVI-6 の少なくとも 1 つは、フッ素化されたアルキル、クロロフッ素化されたア

40

50

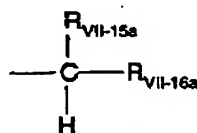


53

ルキルまたはアルコシアルキルであり；RVII-3 は、ヒドロキシ；アミド；アリールカルボニル；ヘテロアリールカルボニル；ヒドロキシメチル；-CHO；-CO<sub>2</sub>RVII-7 [ここで、RVII-7 は、水素；アルキルおよびシアノアルキルからなる群より選択される。]；および、

【0119】

【化14】



【0120】からなる群より選択され；ここで、R<sub>VII-15a</sub> は、ヒドロキシ；水素；ハロゲン；アルキルチオ；アルケニルチオ；アルキニルチオ；アリールチオ；ヘテロアリールチオ；ヘテロサイクリルチオ；アルコキシ；アルケノキシ；アルキノキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシおよびヘテロアリールサイクリルオキシからなる群より選択され；RVII-16a は、アルキル；ハロアルキル；アルケニル；ハロアルケニル；アルキニル；ハロアルキニル；アリール；ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリールアルコキシ、トリアルキルシリルオキシからなる群より選択される；RVII-4 は、水素；ヒドロキシ；ハロゲン；アルキル；アルケニル；アルキニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；ハロアルキル；ハロアルケニル；ハロアルキニル；アリール；ヘテロアリール；ヘテロサイクリル；シクロアルキルアルキル；シクロアルケニルアルキル；アラルキル；ヘテロアリールアルキル；ヘテロサイクリルアルキル；シクロアルキルアルケニル；シクロアルケニルアルケニル；アラルケニル；ヘテロアリールアルケニル；ヘテロサイクリルアルケニル；アルコキシ；アルケノキシ；アルキノキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシ；ヘテロサイクリルオキシ；アルカノイルオキシ；アルケノイルオキシ；アルキノイルオキシ；アリーロイルオキシ；ヘテロアロイルオキシオキシ；ヘテロサイクロイルオキシ；アルキルオキシカルボニル；アロケノキシカルボニル；アルキノキシカルボニル；アリールオキシカルボニル；ヘテロアリールオキシシロキシカルボニル；ヘテロサクリルオキシカルボニル；チオ；アルキルチオ；アルケニルチオ；アルキニルチオ；アリールチオ；ヘテロアリールチオ；ヘテロサイクリルチオ；シクロアルキルチオ；シクロアルケニルチオ；アルキルチオアルキル；アルケニルチオアルキル；アルキニルチオアルキル；アリールチオアルキル；ヘテロアリールチオアルキル；ヘテロサイクリルチオアルキル；アルキルチオアルケニル；アルケニルチオアルケニル；アルキニルチオアルケニル；アリールチオアルケニル；ヘテロアリールチオアルケニル；ヘテロサイクリルチオアルケニル；アルキルチオアルケニル；シクロアルキルチオアルケニル；アルケニルチオアルケニル；アルキニルチオアルケニル；アリールチオアルケニル；ヘテロアリールチオアルケニル；ヘテロサイクリルチオアルケニル；アルコキシアルキル；アルケノキシアルキル；アルキノキシアルキル；アリールオキシアルキル；ヘテロアリールオキシアルキル；ヘテロサイクリルオキシアルキル；アルコキシアルケニル；アルケノキシアルケニル；

54

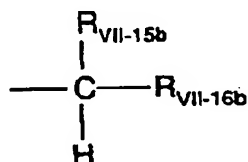
ミノ；アリールジアルキルアミノ；ジアリールアミノ；ジヘテロアリールアミノ；アルキルアリールアミノ；アルキルヘテロアリールアミノ；アリールヘテロアリールアミノ；トリアルキルシリル；トリアルケニルシリル；トリアリールシリル；-CO(O)<sub>n</sub>(RVII-8a R<sub>VII-8b</sub>) [ここで、RVII-8a およびRVII-8b は、アルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルからなる群より独立に選択される。]；-SO<sub>2</sub>RVII-9 [ここで、RVII-9 は、ヒドロキシ；アルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルからなる群より選択される。]；-OP(O)(OR<sub>VII-10a</sub>)(OR<sub>VII-10b</sub>) [ここで、RVII-10a およびRVII-10b は、水素；ヒドロキシ；アルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルからなる群より選択される。]；および、-OP(S)(OR<sub>VII-11a</sub>)(OR<sub>VII-11b</sub>) [ここで、RVII-11a およびRVII-11b は、アルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルからなる群より独立に選択される。]からなる群より選択され；RVII-5 は、水素；ヒドロキシ；ハロゲン；アルキル；アルケニル；アルキニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；ハロアルキル；ハロアルケニル；ハロアルキニル；アリール；ヘテロアリール；ヘテロサイクリル；アルコキシ；アルケノキシ；アルキノキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシ；ヘテロサイクリルオキシ；アルキルカルボニルオキシアルキル；アルケニルカルボニルオキシアルキル；アルキニルカルボニルオキシアルキル；アリールカルボニルアルキル；ヘテロアリールカルボニルオキシアルキル；ヘテロアリールサイクリルカルボニルオキシアルキル；シクロアルキルアルキル；シクロアルケニルアルキル；アラルキル；ヘテロアリールアルキル；ヘテロサイクリルアルキル；シクロアルキルアルケニル；シクロアルケニルアルケニル；シクロアルケニルアルケニル；アラルケニル；ヘテロアリールアルケニル；ヘテロサイクリルアルケニル；シクロアルケニルアルケニル；アラルケニル；ヘテロアリールアルケニル；ヘテロサイクリルアルケニル；アルキルチオアルケニル；シクロアルケニルチオアルケニル；アルケニルチオアルケニル；アルキニルチオアルケニル；アリールチオアルケニル；ヘテロアリールチオアルケニル；ヘテロサイクリルチオアルケニル；アルコキシアルケニル；アルケノキシアルケニル；アルキノキシアルケニル；アリールオキシアルケニル；ヘテロアリールオキシアルケニル；ヘテロサイクリルオキシアルケニル；アルコキシアルケニル；アルケノキシアルケニル；

55

アルキノキシアルケニル；アリアルオキシアルケニル；ヘテロアリアルオキシアルケニル；ヘテロサイクリルオキシアルケニル；シアノ；ヒドロキシメチル； $-\text{CO}_2$  RVII-14 [ここで、RVII-14 は、アルキル、アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルからなる群より選択される。]；

【0121】

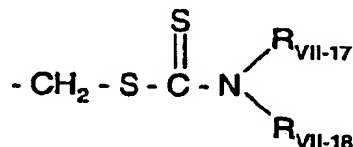
【化15】



【0122】[ここで、RVII-15b は、ヒドロキシ；水素；ハロゲン；アルキルチオ；アルケニルチオ；アルキニルチオ；アリールチオ；ヘテロアリールチオ；ヘテロサイクリルチオ；アルコキシ；アルケノキシ；アルキノキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシ；ヘテロサイクリルオキシ；アローイルオキシおよびアルキルスルホニルオキシからなる群より選択され；R VII-16b は、アルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリール；ヘテロサイクリル；アリールアルコキシおよびトリアルキルシリロキシからなる群より選択される。]；

【0123】

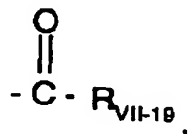
【化16】



【0124】[ここで、RVII-17 およびRVII-18 は、アルキル；シクロアルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルからなる群より独立に選択される。]；

【0125】

【化17】



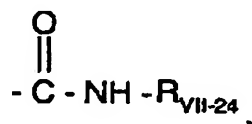
【0126】[ここで、RVII-19 は、アルキル；シクロアルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリール；ヘテロサイクリル； $-\text{SR}_{\text{VII-20}}$ 、 $-\text{OR}_{\text{VII-21}}$ ；および、BRVII-22  $\text{CO}_2$  RVII-23 からなる群より選択され；ここで、RVII-20 は、アルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリール；ヘテロサイクリル；アミノアルキル；アミノアルケニル；アミノアルキニル；アミノアリール；アミノヘテロアリール；

56

アミノヘテロサイクリル；アルキルヘテロアリールアミノ；アリールヘテロアリールアミノからなる群より選択され；RVII-21 は、アルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルからなる群より選択され；RVII-22 は、アルキレンまたはアリーレンからなる群より選択され；RVII-23 は、アルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルからなる群より選択される。]；

【0127】

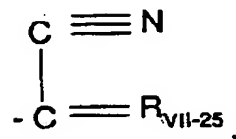
【化18】



【0128】[ここで、RVII-24 は、水素；アルキル；シクロアルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリール；ヘテロサイクリル；アラルキル；アラルケニルおよびアラルキニルからなる群より選択される。]；

【0129】

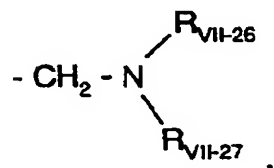
【化19】



【0130】[ここで、RVII-25 は、ヘテロサイクリジエニルである。]；

【0131】

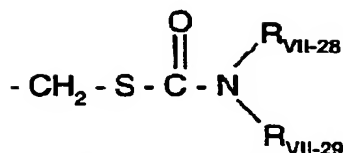
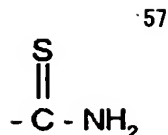
【化20】



【0132】[ここで、RVII-26 およびRVII-27 は、水素；アルキル；シクロアルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルからなる群より独立に選択される。]；

【0133】

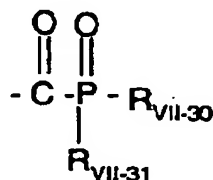
【化21】



【0134】【ここで、R<sub>VII-28</sub> および R<sub>VII-29</sub> は、水素；アルキル；シクロアルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルからなる群より独立に選択される。】；

【0135】

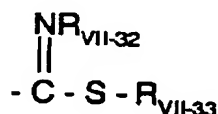
【化22】



【0136】【ここで、R<sub>VII-30</sub> および R<sub>VII-31</sub> は、独立に、アルコキシ；アルケノキシ；アルキノキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシおよびヘテロサイクリルである。】；

【0137】

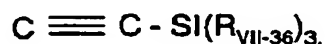
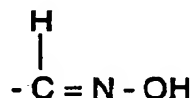
【化23】



【0138】【ここで、R<sub>VII-32</sub> および R<sub>VII-33</sub> は、水素；アルキル；シクロアルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルからなる群より独立に選択される。】；

【0139】

【化24】

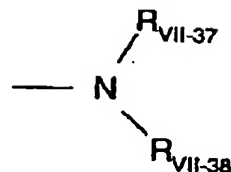


【0140】【ここで、R<sub>VII-36</sub> は、アルキル；アルケニル；アリール；ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルからなる群より選択される。】；

58

【0141】

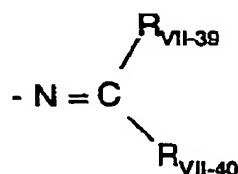
【化25】



【0142】【ここで、R<sub>VII-37</sub> および R<sub>VII-38</sub> は、水素；アルキル；シクロアルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルからなる群より独立に選択される。】；

【0143】

【化26】



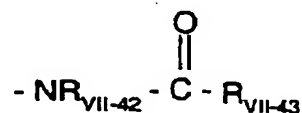
【0144】【ここで、R<sub>VII-39</sub> は、水素；アルコキシ；アルケノキシ；アルキノキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシ；ヘテロサイクリルオキシ；アルキルチオ；アルケニルチオ；アルキニルチオ；アリールチオ；ヘテロアリールチオおよびヘテロサイクリルチオからなる群より選択され；R<sub>VII-40</sub> は、ハロアルキル；ハロアルケニル；ハロアルキニル；ハロアリール；ハロヘテロアリール；ハロヘテロサイクリル；シクロアルキル；シクロアルケニル；ヘテロサイクリルアルコキシ；ヘテロサイクリルアルケノキシ；ヘテロサイクリルアルキノキシ；アルキルチオ；アルケニルチオ；アルキニルチオ；アリールチオ；ヘテロアリールチオおよびヘテロアリールチオからなる群より選択される。】；

—N=R<sub>VII-41</sub>

【ここで、R<sub>VII-41</sub> は、ヘテロアリールサイクリデニルである。】；

【0145】

【化27】

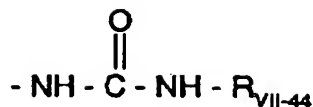


【0146】【ここで、R<sub>VII-42</sub> は、水素；アルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルからなる群より選択され；R<sub>VII-43</sub> は、水素；アルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリール；ヘテロサイクリル；シクロアルキル；シクロアルケニル；ハロアルキル；ハロアルケニル；ハロアルキニル；ハロアリール；ハロヘテロアリールおよびハロヘテロサイクリルからなる群より選択される。】；

59

【0147】

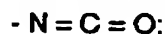
【化28】



【0148】[ここで、R<sub>VII-44</sub> は、水素；アルキル；シクロアルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリール；および、ヘテロサイクリルからなる群より選択される。]；

【0149】

【化29】



【0150】[ここで、R<sub>VII-45</sub> は、水素；アルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリール；ヘテロサイクリル；ハロアルキル；ハロアルケニル；ハロアルキニル；ハロアリール；ハロヘテロアリール；ハロヘテロサイクリル；ヘテロサイクリル；シクロアルキルアルキル；シクロアルケニルアルキル；アラルキル；ヘテロアリールアルキル；ヘテロサイクリルアルキル；シクロアルキルアルケニル；シクロアルケニルアルケニル；アラルケニル；ヘテロアリールアルケニル；ヘテロサイクリルアルケニル；アルキルチオアルキル；アルケニルチオアルキル；アルキニルチオアルキル；アリールチオアルキル；ヘテロアリールチオアルキル；ヘテロサイクリルチオアルキル；アルキルチオアルケニル；アルケニルチオアルケニル；アルキニルチオアルケニル；アリールチオアルケニル；ヘテロアリールチオアルケニル；ヘテロサイクリルチオアルケニル；アミノカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルケニル；アミノカルボニルアルキニル；アミノカルボニルアリール；アミノカルボニルヘテロアリールおよびアミノカルボニルヘテロサイクリルからなる群より選択される。]；

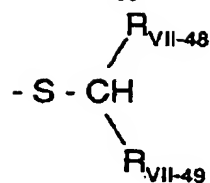
—SR<sub>VII-48</sub> および —CH<sub>2</sub>R<sub>VII-47</sub>

【ここで、R<sub>VII-46</sub> は、アルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルからなる群より選択され；R<sub>VII-47</sub> は、水素；アルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルからなる群より選択される。]；

【0151】

【化30】

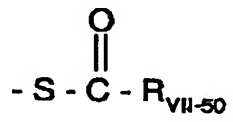
60



【0152】[ここで、R<sub>VII-48</sub> は、水素；アルキル；シクロアルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルからなる群より選択され；R<sub>VII-49</sub> は、アルコキシ；アルケノキシ；アルキノキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシ；ヘテロサイクリルオキシ；ハロアルキル；ハロアルケニル；ハロアルキニル；ハロアリール；ハロヘテロアリールおよびハロヘテロサイクリルからなる群より選択される。]；

【0153】

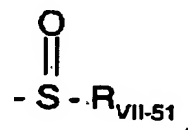
【化31】



【0154】[ここで、R<sub>VII-50</sub> は、水素；アルキル；シクロアルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリール；ヘテロサイクリル；アルコキシ；アルケノキシ；アルキノキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシおよびヘテロサイクリルオキシからなる群より選択される。]；

【0155】

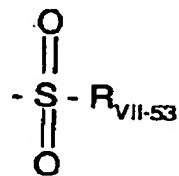
【化32】



【0156】[ここで、R<sub>VII-51</sub> は、アルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリール；ヘテロサイクリル；ハロアルキル；ハロアルケニル；ハロアルキニル；ハロアリール；ハロヘテロアリールおよびハロヘテロサイクリルからなる群より選択される。]；および、

【0157】

【化33】



【0158】[ここで、R<sub>VII-53</sub> は、アルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルからなる群より選択される。]からなる

61

群より選択されるが；ただし、RVII-5 がヘテロサイクリルアルキルおよびヘテロサイクリルアルケニルからなる群より選択される時、対応するヘテロサイクリルアルキルおよびヘテロサイクリルアルケニルのヘテロサイクリル基は、 $\delta$ -ラクトン以外であり；ただし、RVII-4 がアリール；ヘテロアリールまたはヘテロサイクリルであり、RVII-2 およびRVII-6 の1つがトリフロメチルである時、RVII-2 およびRVII-6 の他方は、ジフルオロメチルである。] 置換されたピリジン類；それらの薬学的に許容可能な塩または互変異性体からなる。

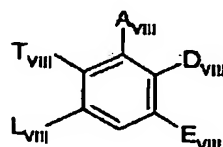
【0159】式VIIで表される化合物およびそれらの製造方法は、PCT公開NO. WO9941237-A1に開示されており、この特許公開は、あらゆる目的に対してその全体を参考とすることによって本明細書に組込む。

【0160】好ましい実施態様において、式VIIで表されるCETP阻害剤は、ジメチル-5, 5-ジチオビス〔2-ジフルオロメチル-4 (2-メチルプロピル)-6- (トリフルオロメチル)-3-ピリジン-カルボキシレート〕である。

【0161】本発明で有用性が見出されるCETP阻害剤のもう1つの類は、式VII I：

【0162】

【化34】



式VII I

【0163】〔式中、A VIII は、6-10個の炭素原子を有するアリールを表し；これは、ハロゲン；ヒドロキシ；トリフルオロメチル；トリフルオロメトキシによるか；各々、7個以下の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキル、アシルまたはアルコキシによるか；または、式：

-NR VIII-1 RVIII-2

〔ここで、RVIII-1 およびRVIII-2 は、同一または異なり、水素；フェニル；または、6個以下の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルを表す。〕で表される基によって同一または異なるふうに3回以下置換されているもよく；D VIII は、8個以下の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルを表し；これは、ヒドロキシによって置換されているもよく；E VIII およびL VIII は、同一または異なり、8個以下の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルを表し、これは、3-8個の炭素原子を有するシクロアルキルによって置換されているもよい；または、3-8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表すか；または、E VIII は、上記した意味を有し；L VIII は、この場合に、6-10個の炭素原子を有するアリ-

62

ルを表し；これは、ハロゲン；ヒドロキシ；トリフルオロメチル；トリフルオロメトキシによるか；もしくは、各々、7個以下の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキル、アシルまたはアルコキシによるか；または、式：

-NR VIII-3 RVIII-4

〔ここで、RVIII-3 およびRVIII-4 は、同一または異なり；RVIII-1 およびRVIII-2 について上記した意味を有する。〕で表される基によって同一または異なるふうに3回以下置換されているもよい；または、E VIII は、

8個以下の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルを表すかまたは6-10個の炭素原子を有するアリールを表し；これは、ハロゲン；ヒドロキシ；トリフルオロメチル；トリフルオロメトキシによるか；もしくは、各々、7個以下の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキル、アシルまたはアルコキシによるか；または、式：

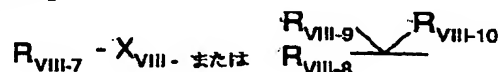
-NR VIII-5 RVIII-6

〔ここで、RVIII-5 およびRVIII-6 は、同一または異なり、RVIII-1 およびRVIII-2 についての上記した意味を有する。〕で表される基によって同一または異なるふ

うに3回以下置換されているもよく；L VIII は、この場合に、8個以下の炭素原子を有する直鎖または分岐アルコキシ；または、3-8個の炭素原子を有するシクロアルキルオキシを表し；T VIII は、式：

【0164】

【化35】



【0165】〔ここで、RVIII-7 およびRVIII-8 は、同一または異なり、S、Nおよび/またはO系列による3個以下のヘテロ原子を有する5-7員芳香族、ベンゾ縮合されているもよいヘテロ環式化合物を表し、これらは、トリフルオロメチル；トリフルオロメトキシ；ハロゲン；ヒドロキシ；カルボキシルによるか；各々、6個以下の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキル、アシル、アルコキシまたはアルキルオキシカルボニルによるか；または、フェニル、フェノキシまたはチオフェノールにより同一または異なるふうに3回以下置換されているもよく；これは、ハロゲン；トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシによって置換されているもよく；および/または、その環は、式：

-NR VIII-11 RVIII-12

〔ここで、RVIII-11 およびRVIII-12 は、同一または異なり、RVIII-1 およびRVIII-2 について上記した意味を有する。〕で表される基によって置換されている。〕で表される基を表し；X VIII は、各々、2-10個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキル鎖またはアルケニル鎖を表し；これらは、ヒドロキシにより2回以下置換されているもよく；RVIII-9 は、水素を表し；R

VIII-10 は、水素；ハロゲン；アジド；トリフルオロメ

63

テル；ヒドロキシ；メルカプト；トリフルオロメトキシ；5個以下の炭素原子を有する直鎖または分岐アルコキシ；または、式：

—NRVIII-13 RVIII-14

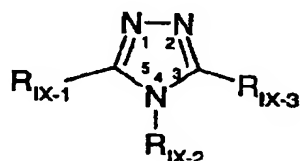
【ここで、RVIII-13 およびRVIII-14 は、同一または異なり、RVIII-1 およびRVIII-2 について上記した意味を有する。】で表される基を表すか；または、RVIII-9 およびRVIII-10 は、炭素原子と一緒にカルボニル基を形成する。】を有する置換されたビフェニル；その薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーまたは立体異性体からなる。

【0166】式VIIで表される化合物は、PCT公開No. WO9804528に開示されており、この特許出願は、あらゆる目的に対してその全体を参考とすることによって本明細書に組込む。

【0167】本発明で有用性が見出されるCETP阻害剤のもう1つの類は、式IX：

【0168】

【化36】



式IX

【0169】【式中、RIX-1 は、高級アルキル；高級アルケニル；高級アルキニル；アリール；アラールキル；アリールオキシアルキル；アルコキシアルキル；アルキルチオアルキル；アリールチオアルキルおよびシクロアルキルアルキルから選択され；RIX-2 は、アリール；ヘテロアリール；シクロアルキルおよびシクロアルケニルから選択され；ここで、RIX-2 は、アルキル；ハロアルキル；アルキルチオ；アルキルスルフィニル；アルキルスルホニル；アルコキシ；ハロ；アリールオキシ；アラールキルオキシ；アリール；アラールキル；アミノスルホニル；アミノ；モノアルキルアミノおよびジアルキルアミノから独立に選択される1つ以上の基で置換可能な位置を置換されていてもよく；ここで、RIX-3 は、ヒドリド；—SHおよびハロから選択されるが；ただし、R

IX-2 は、RIX-1 が高級アルキルである時およびRIX-3 がBSHである時に、フェニルまたは4-メチルフェニルではありえない。】を有する置換された1, 2, 4-トリアゾール；その薬学的に許容可能な塩または互変異性体からなる。

【0170】式IXで表される化合物およびそれらの製造方法は、PCT公開No. WO9914204に開示されており、この特許出願は、あらゆる目的に対してその全体を参考とすることによって本明細書に組込む。

【0171】好ましい実施態様において、CETP阻害

64

剤は、式IXで表される以下の化合物：2, 4-ジヒドロ-4-(3-メトキシフェニル)-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；2, 4-ジヒドロ-4-(2-フルオロフェニル)-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；2, 4-ジヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；2, 4-ジヒドロ-4-(3-クロロフェニル)-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；2, 4-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；2, 4-ジヒドロ-4-(3-メチルフェニル)-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；4-シクロヘキシル-2, 4-ジヒドロ-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；2, 4-ジヒドロ-4-(3-ピリジル)-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；2, 4-ジヒドロ-4-(2-エトキシフェニル)-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；2, 4-ジヒドロ-4-(2, 6-ジメチルフェニル)-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；2, 4-ジヒドロ-4-(4-フェノキシフェニル)-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；4-(1, 3-ベンゾジルオキソル-5-イル)-2, 4-ジヒドロ-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；4-(2-クロロフェニル)-2, 4-ジヒドロ-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；2, 4-ジヒドロ-4-(4-メトキシフェニル)-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；2, 4-ジヒドロ-5-トリデシル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；2, 4-ジヒドロ-5-トリデシル-4-(3-フルオロフェニル)-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；4-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2, 4-ジヒドロ-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；2, 4-ジヒドロ-4-(2-メチルチオフェニル)-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；4-(4-ベンジルオキシフェニル)-2, 4-ジヒドロ-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；2, 4-ジヒドロ-4-(2-ナフチル)-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；2, 4-ジヒドロ-5-トリデシル-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；2, 4-ジヒドロ-4-(1-ナフチル)-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン；2, 4-ジヒドロ-4-(3-メチルチオフェニル)-5-トリデシ

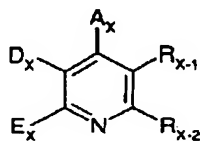
65

ル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン;  
 2, 4-ジヒドロ-4-(4-メチルチオフェニル)-  
 5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-  
 チオン; 2, 4-ジヒドロ-4-(3, 4-ジメトキシ  
 シフェニル)-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-ト  
 リアゾール-3-チオン; 2, 4-ジヒドロ-4-  
 (2, 5-ジメトキシフェニル)-5-トリデシル-3  
 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン; 2, 4-  
 ジヒドロ-4-(2-メトキシ-5-クロロフェニル)  
 -5-トリデシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-  
 3-チオン; 4-(4-アミノスルホニルフェニル)-  
 2, 4-ジヒドロ-5-トリデシル-3H-1, 2, 4-  
 トリアゾール-3-チオン; 2, 4-ジヒドロ-5-  
 ドデシル-4-(3-メトキシフェニル)-3H-1,  
 2, 4-トリアゾール-3-チオン; 2, 4-ジヒド  
 ロ-4-(3-メトキシフェニル)-5-テトラデシル-  
 3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン; 2, 4-  
 ジヒドロ-4-(3-メトキシフェニル)-5-ウン  
 デシル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオ  
 ン; および、2, 4-ジヒドロ-4-(4-メトキシフ  
 ェニル)-5-ペンタデシル-3H-1, 2, 4-トリ  
 アゾール-3-チオン; から選択される。

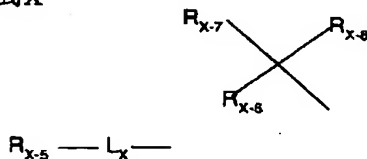
【0172】本発明によって有用であるCETP阻害剤  
 のもう一つの種類は、式X

【0173】

【化37】



式X



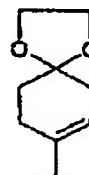
【0178】を有する基であり、ここにおいて、  
 RX-5、RX-6 およびRX-9 は、互いに独立して、3~6  
 個の炭素原子を有するシクロアルキル、または6~10  
 個の炭素原子を有するアリール、またはS、Nおよび/  
 またはOから成る系列からの5~7員芳香族の、ベンゾ  
 縮合してよい飽和または不飽和の単環式、二環式ま  
 たは三環式の複素環式環を示し、ここにおいて、これら  
 環は、場合により、N基による窒素含有芳香環の場合、  
 ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、ヒドロキシ、  
 シアノ、カルボニル、トリフルオロメトキシ、それぞれ  
 6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアシ  
 ル、アルキル、アルキルチオ、アルキルアルコキシ、ア

66

【0174】を有するヘテロテトラヒドロキノリンおよ  
 びそれら化合物の薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体ま  
 たは立体異性体、またはN-オキシドから成り、式中、  
 Axは、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、  
 またはS、Nおよび/またはOを含む系列からの3個ま  
 でのヘテロ原子を含有する5~7員の飽和、部分飽和ま  
 たは不飽和の、ベンゾ縮合してよい複素環式環であ  
 り、飽和複素環式環の場合、窒素基に結合して、場  
 合により、それに架橋して、そして上述の芳香族系  
 は、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチ  
 ル、トリフルオロメトキシの形で、またはそれぞれ7個  
 までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキル、  
 アシル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシによっ  
 て、または式BNRX-3 RX-4 を有する基によって、同じ  
 または異なった置換基で5倍まで置換されていてよく、  
 ここにおいて、RX-3 およびRX-4 は、同じであるかまた  
 は異なり、水素、フェニル、または6個までの炭素原子  
 を有する直鎖または分岐状のアルキルを示し、またはA  
 xは、式

【0175】

【化38】



【0176】を有する基であり、Dxは、6~10個の  
 炭素原子を有するアリールであり、フェニル、ニトロ、  
 ハロゲン、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメ  
 トキシによって置換されていてよく、またはそれは、式

【0177】

【化39】

または  $R_{x-9} - T_x - V_x - X_x$

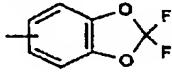
ルコキシまたはアルコキシカルボニルの形で、それぞれ  
 6~10個の炭素原子を有するアリールまたはトリフル  
 オロメチル置換アリールによって、またはS、Nおよび/  
 またはOから成る系列からの3個までのヘテロ原子を  
 有する、ベンゾ縮合してよい芳香族5~7員複素環  
 式環によって、5個までの同じまたは異なった置換基で  
 置換され、および/または式BORX-10、-SRX-11、  
 SO<sub>2</sub>RX-12 またはBNRX-13 RX-14 を有する基によっ  
 て置換され、ここにおいて、RX-10、RX-11 およびR  
 x-12 は、互いに独立して、6~10個の炭素原子を有す  
 るアリールであって、順次、フェニル、ハロゲン、また  
 は6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアル

67

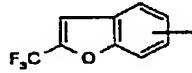
キルの形の2個までの同じまたは異なった置換基で置換されているものを示し、RX-13 およびRX-14 は、同じであるかまたは異なり、上記のRX-3 およびRX-4 の意味を有し、またはRX-5 および／またはRX-6 は、式

【0179】

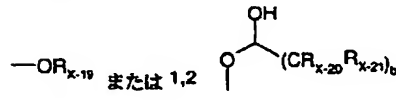
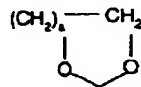
【化40】



または



【0180】を有する基を示し、RX-7 は、水素またはハロゲンを示し、そしてRX-8 は、水素、ハロゲン、アジド、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルコキシまたはアルキル、または式BNRX-15 RX-16 を有する基を示し、ここにおいて、RX-15 およびRX-16 は、同じであるかまたは異なり、上記のRX-3 およびRX-4 の意味を有し、またはRX-7 およびRX-8 は一緒に、式=Oまたは=NRX-17 を有する基を形成し、ここにおいて、RX-17 は、水素、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキル、アルコキシまた



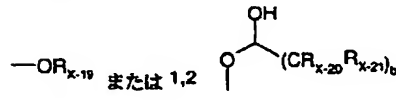
【0182】を有する基によって置換されているべきであり、ここにおいて、aおよびbは、同じであるかまたは異なり、1、2または3に等しい数を示し、RX-19 は、水素、3～7個までの炭素原子を有するシクロアルキル、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のシリルアルキル、または8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルであって、ヒドロキシル、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルコキシによって、またはフェニルであって、順次、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシによってまたはフェニルによってまたはテトラゾール置換フェニルによって置換されていてよいものによって置換されていてよいもの、および式BORX-22 を有する基によって置換されていてよいアルキルを示し、ここにおいて、RX-22 は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアシル、またはベンジルを示し、またはRX-19 は、20個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアシル、またはベンゾイルを示し、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロまたはトリフルオロメトキシによって置換されていてよく、またはそれは、8個までの炭素原子および9個のフッ素原子を有する直鎖または分岐状のフルオロアシルを示し、RX-20 およびRX-21 は、同じであるかまたは異なり、水素、フェニル、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルを示し、またはRX-20 およびRX-21 は一緒に、3～

68

はアシルを示し、LXは、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖を示し、これらは、2個までのヒドロキシ基で置換されていてよく、TXおよびXXは、同じであるかまたは異なり、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキレン鎖を示し、またはTXまたはXXは、結合を示し、VXは、酸素または硫黄原子、または基BNRX-18 であり、ここにおいて、RX-18 は、水素、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキル、またはフェニルを示し、EXは、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルであって、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルまたはヒドロキシで置換されていてよいものであり、またはフェニルであって、ハロゲンまたはトリフルオロメチルによって置換されていてよいものであり、RX-1 およびRX-2 は一緒に、7個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキレン鎖を形成し、これは、カルボニル基によっておよび／または式

【0181】

【化41】

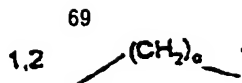


6員炭素環式環を形成し、そして形成されるこれら炭素環式環は、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ニトリル、ハロゲン、カルボキシル、ニトロ、アジド、シアノ、それぞれ3～7個の炭素原子を有するシクロアルキルまたはシクロアルキルオキシの形で、それぞれ6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルコキシカルボニル、アルコキシまたはアルキルチオによって、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルであって、順次、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、トリフルオロメチル、ベンゾイル、それぞれ4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルコキシ、オキシアシルまたはカルボニル、および／またはフェニルであって、順次、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシで置換されていてよいものによって2倍まで同じにまたは異なって置換されているものによって、6個までの同じまたは異なった置換基で、場合により、二重にも置換されていてよく、および／またはこれら形成される炭素環式環は、フェニル、ベンゾイル、チオフェニルまたはスルホニルベンジルであって、順次、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはニトロによって置換されていてよいものの形で、5個までの同じまたは異なった置換基で二重にも置換されていてよく、および／または式

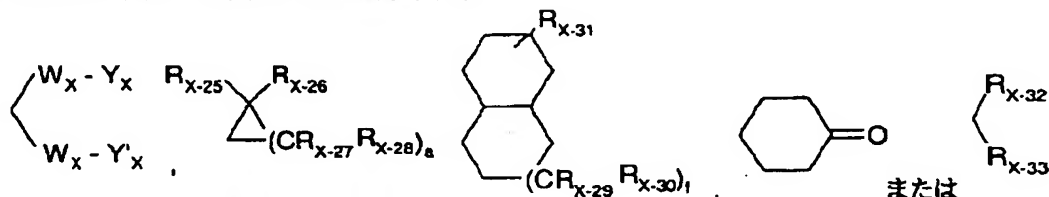
【0183】

【化42】





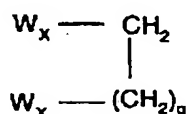
【0184】または=Oを有する基によって置換されていてよく、ここにおいて、cは、1、2、3または4に等しい数を示し、dは、0または1に等しい数を示し、 $R_{X-23}$  および  $R_{X-24}$  は、同じであるかまたは異なり、水



【0186】を有するスピロ結合基によって置換されていてよく、ここにおいて、 $W_x$ は、酸素原子または硫黄原子を示し、 $Y_x$ および $Y'_x$ は一緒に、2～6員の直鎖または分岐状アルキレン鎖を形成し、eは、1、2、3、4、5、6または7に等しい数を示し、fは、1または2に等しい数を示し、 $R_{X-25}$ 、 $R_{X-26}$ 、 $R_{X-27}$ 、 $R_{X-28}$ 、 $R_{X-29}$ 、 $R_{X-30}$  および  $R_{X-31}$  は、同じであるかまたは異なり、水素、トリフルオロメチル、フェニル、ハロゲン、またはそれぞれ6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルまたはアルコキシを示し、または  $R_{X-25}$  および  $R_{X-26}$ 、または  $R_{X-27}$  および  $R_{X-28}$  は、それぞれ一緒に、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキル鎖を形成し、または  $R_{X-25}$  および  $R_{X-26}$ 、または  $R_{X-27}$  および  $R_{X-28}$  は互いに、式

【0187】

【化44】



【0188】(式中、 $W_x$ は上に与えられた意味を有し、gは、1、2、3、4、5、6または7に等しい数を示す)を有する基を形成し、 $R_{X-32}$  および  $R_{X-33}$  は、一緒に、酸素または硫黄原子、または式SO、SO<sub>2</sub>または $-NR_{X-34}$ を有する基を含有する3～7員複素環を形成し、ここにおいて、 $R_{X-34}$ は、水素、フェニル、ベンジル、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルを示す。

【0189】式Xの化合物およびそれらの製造方法は、全ての目的についてそのまま本明細書中に参照により取り込まれるPCT公開第WO9914215号に開示されている。

【0190】好ましい態様において、CETP阻害剤は、次の式Xの化合物より選択される。2-シクロペンチル-5-ヒドロキシー-7、7-ジメチル-4-(3-

素、3～6個の炭素原子を有するシクロアルキル、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキル、ベンジルまたはフェニルを示し、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、フェニルまたはニトロによって2個まで同じにまたは異なって置換されていてよく、および/または形成される炭素環式環は、式

【0185】

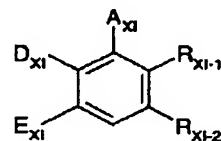
【化43】

チエニル)-3-(4-トリフルオロメチルペンキソイル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン; 2-シクロペンチル-3-[フルオロー(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-5-ヒドロキシー-7, 7-ジメチル-4-(3-チエニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン; および2-シクロペンチル-5-ヒドロキシー-7, 7-ジメチル-4-(3-チエニル)-3-(トリフルオロメチルペンキシル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン。

【0191】本発明によって有用であるCETP阻害剤のもう一つの種類は、式XI

【0192】

【化45】

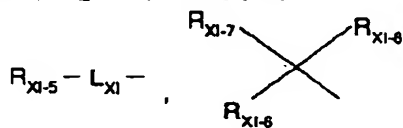


式XI

【0193】を有する置換テトラヒドロナフタリンおよび類似化合物、およびそれらの立体異性体、立体異性体混合物および塩から成り、式中、 $A_{xi}$ は、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを示し、または6～10個の炭素原子を有するアリールを示し、またはS、Nおよび/またはOの系列からの4個までのヘテロ原子を有する5～7員の飽和、部分不飽和または不飽和のベンゾ縮合しうる複素環を示し、上述のアリールおよび複素環式環系は、シアノ、ハロゲン、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシによって、またはそれぞれ7個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキル、アシル、ヒドロキシアリール、アルキルチオ、アルコキシカルボニル、オキシアルコキシカルボニルまたはアルコキシによって、または式 $-NR_{xi-3}R_{xi-4}$ を有する基によって、5倍まで同じにまたは異なって置換されていて、ここにおいて、R

71

XI-3 および RXI-4 は、同じであるかまたは異なり、水素、フェニル、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルを示し、DXI は、式

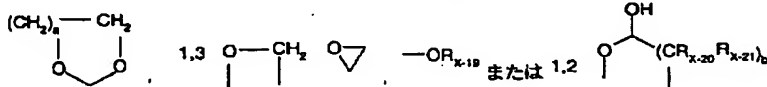
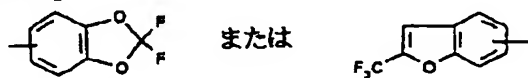


または  $R_{XI-9} - T_{XI} - V_{XI} - X_{XI}$

【0195】を有する基であり、ここにおいて、RXI-5、RXI-6 および RXI-9 は、互いに独立して、3~6個の炭素原子を有するシクロアルキルを示し、または6~10個の炭素原子を有するアリールを示し、またはS、Nおよび/またはOの系列の4個までのヘテロ原子を有する5~7員のベンゾ縮合しうる飽和または不飽和の単環式、二環式または三環式複素環を示し、これら環は、N基にもよる窒素含有環の場合、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、トリフルオロメトキシ、それぞれ6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアシル、アルキル、アルキルチオ、アルキルアルコキシ、アルコキシまたはアルコキシカルボニルによって、それぞれ6~10個の炭素原子を有するアリールまたはトリフルオロメチル置換アリールによって、またはS、Nおよび/またはOの系列の3個までのヘテロ原子を有する、ベンゾ縮合しうる芳香族5~7員複素環式環によって、5倍まで同じにまたは異なって置換されることができ、および/または式-ORXI-10、-SRXI-11、SO<sub>2</sub>RXI-12 または-NRXI-13 RXI-14 を有する基によって置換され、ここにおいて、RXI-10、RXI-11 および RXI-12 は、互いに独立して、6~10個の炭素原子を有するアリールであって、それ自体、フェニル、ハロゲンによって、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルによって、2倍まで同じにまたは異なって置換されているものを示し、RXI-13 および RXI-14 は、同じであるかまたは異なり、RXI-3 および RXI-4 について上に与えられた意味を有し、またはRXI-5 および/またはRXI-6 は、式

【0196】

【化47】



【0199】を有する基によって置換されているべきであり、ここにおいて、aおよびbは、同じであるかまたは異なり、1、2または3の数値を示し、RXI-19 は、水素、3~7個の炭素原子を有するシクロアルキル、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のシリルアル

72

【0194】

【化46】

【0197】を有する基を示し、RXI-7 は、水素、ハロゲンまたはメチルを示し、そしてRXI-8 は、水素、ハロゲン、アジド、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、それぞれ6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルコキシまたはアルキル、または式-NR<sub>XI-15</sub> RXI-16 を有する基を示し、ここにおいて、RXI-15 およびRXI-16 は、同じであるかまたは異なり、RXI-3 およびRXI-4 について上に与えられた意味を有し、またはRXI-7 およびRXI-8 は一緒に、式=Oまたは=N<sub>RXI-17</sub> を有する基を形成し、ここにおいて、RXI-17 は、水素、またはそれぞれ6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキル、アルコキシまたはアシルを示し、L<sub>XI</sub> は、それぞれ8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖を示し、ヒドロキシ基によって2倍まで置換されることができ、T<sub>XI</sub> およびX<sub>XI</sub> は、同じであるかまたは異なり、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキレン鎖を示し、またはT<sub>XI</sub> またはX<sub>XI</sub> は、結合を示し、V<sub>XI</sub> は、酸素または硫黄原子、または基-N<sub>RXI-18</sub> を示し、ここにおいて、RXI-18 は、水素、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキル、またはフェニルを示し、E<sub>XI</sub> は、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを示し、または8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルであって、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルまたはヒドロキシで置換されうるものを示し、またはフェニルであって、ハロゲンまたはトリフルオロメチルによって置換されうるものを示し、RXI-1 およびRXI-2 は一緒に、7個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキレン鎖を形成し、これは、カルボニル基によっておよび/または式

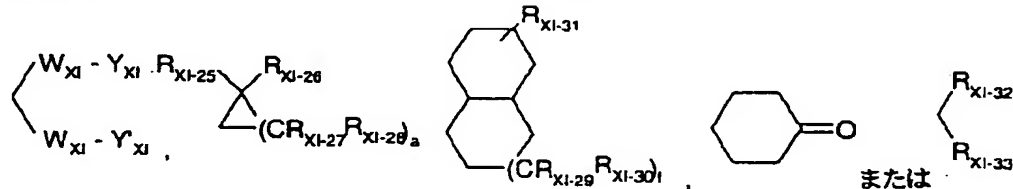
【0198】

【化48】

キル、または8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルであって、ヒドロキシ、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルコキシによって、またはフェニルであって、それ自体、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシによっ

73

て、またはフェニルまたはテトラゾールによって置換されたフェニルによって置換されうるものによって置換されうるものを示し、そしてアルキルは、式-O R<sub>XI-22</sub>を有する基によって置換されることができ、ここにおいて、R<sub>XI-22</sub>は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアシル、またはベンジルを示し、またはR<sub>XI-19</sub>は、20個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアシル、またはベンゾイルを示し、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロまたはトリフルオロメトキシによって置換されることができ、または8個までの炭素原子および9個のフッ素原子を有する直鎖または分岐状のフルオロアシルを示し、R<sub>XI-20</sub>およびR<sub>XI-21</sub>は、同じであるかまたは異なり、水素、フェニル、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルを示し、またはR<sub>XI-20</sub>およびR<sub>XI-21</sub>は一緒に、3~6員炭素環を形成し、そしておそらくは二重にも、R<sub>XI-1</sub>およびR<sub>XI-2</sub>によって形成されるアルキレン鎖は、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ニトリル、ハロゲン、カルボキシル、ニトロ、アジド、シアノ、それぞれ3~7個の炭素原子を有するシクロアルキルまたはシクロアルキルオキシによって、それぞれ6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルコキシカルボニル、アルコキシまたはアルキルチオによって、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルであって、それ自体、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、トリフルオロメチル、ベンゾイル、それぞれ4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルコキシ、オキシアシルまたはカルボニル、および/またはフェニルであって、それ自体、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシで置換されうるものによって2倍まで同じに



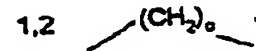
【0203】を有するスピロ結合基によって置換されることができ、ここにおいて、W<sub>XI</sub>は、酸素原子かまたは硫黄原子を示し、Y<sub>XI</sub>およびY'<sub>XI</sub>は一緒に、2~6員の直鎖または分岐状アルキレン鎖を形成し、eは、1、2、3、4、5、6または7の数を示し、fは、1または2の数を示し、R<sub>XI-25</sub>、R<sub>XI-26</sub>、R<sub>XI-27</sub>、R<sub>XI-28</sub>、R<sub>XI-29</sub>、R<sub>XI-30</sub>およびR<sub>XI-31</sub>は、同じであるかまたは異なり、水素、トリフルオロメチル、フェニル、ハロゲン、またはそれぞれ6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルまたはアルコキシを示し、またはR<sub>XI-25</sub>およびR<sub>XI-26</sub>、またはR<sub>XI-27</sub>およびR<sub>XI-28</sub>は、それぞれ一緒に、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキル鎖を形成し、またはR<sub>XI-25</sub>およびR<sub>XI-26</sub>、またはR<sub>XI-27</sub>およびR<sub>XI-28</sub>は

74

または異なって置換されているものによって、6倍までの同じにまたは異なって置換されることができ、および/またはR<sub>XI-1</sub>およびR<sub>XI-2</sub>によって形成されるアルキレン鎖は、フェニル、ベンゾイル、チオフェニルまたはスルホベンジルであって、それ自体、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはニトロによって置換されうるものによって5倍まで同じにまたは異なって二重にも置換されることができ、および/またはR<sub>XI-1</sub>およびR<sub>XI-2</sub>によって形成されるアルキレン鎖は、式

【0200】

【化49】



【0201】または=Oを有する基によって置換されることができ、ここにおいて、cは、1、2、3または4の数を示し、dは、0または1の数を示し、R<sub>XI-23</sub>およびR<sub>XI-24</sub>は、同じであるかまたは異なり、水素、3~6個の炭素原子を有するシクロアルキル、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキル、ベンジルまたはフェニルを示し、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、フェニルまたはニトロによって2倍まで同じにまたは異なって置換されることができ、および/またはR<sub>XI-1</sub>およびR<sub>XI-2</sub>によって形成されるアルキレン鎖は、式

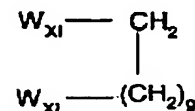
【0202】

【化50】

互いに、式

【0204】

【化51】



【0205】(式中、W<sub>XI</sub>は上に与えられた意味を有し、gは、1、2、3、4、5、6または7の数を示す)を有する基を形成し、R<sub>XI-32</sub>およびR<sub>XI-33</sub>は、一緒に、酸素または硫黄原子、または式SO、SO<sub>2</sub>または-NR<sub>XI-34</sub>を有する基を含有する3~7員複素環を形成し、ここにおいて、R<sub>XI-34</sub>は、水素、フェニル、ベンジル、または4個までの炭素原子を有する直鎖また

75

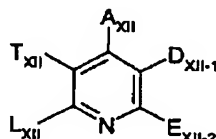
は分岐状のアルキルを示す。

【0206】式XIの化合物およびそれらの製造方法は、全ての目的についてそのまま本明細書中に参照により取り込まれるPCT公開第WO9914174号に開示されている。

【0207】本発明によって有用であるCETP阻害剤のもう一つの種類は、式(XII)

【0208】

【化52】

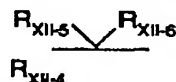


式XII

【0209】を有する2-アリアル置換ピリジンまたはそれら化合物の薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体または立体異性体から成り、式中、A<sub>xii</sub> およびE<sub>xii</sub> は、同じであるかまたは異なり、6~10個の炭素原子を有するアリールであって、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロによって、またはそれぞれ7個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキル、アシル、ヒドロキシアシルまたはアルコキシによって、または式-NR<sub>xii-1</sub> R<sub>xii-2</sub> を有する基によって、5倍まで同じにまたは異なって置換されうるものを示し、ここにおいて、R<sub>xii-1</sub> およびR<sub>xii-2</sub> は、同じであるかまたは異なり、水素、フェニル、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルであることを意味し、D<sub>xii</sub> は、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルであって、ヒドロキシによって置換されているものを示し、L<sub>xii</sub> は、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルであって、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルによってまたはヒドロキシによって置換されうるものを示し、T<sub>xii</sub> は、式R<sub>xii-3</sub> -X<sub>xii</sub> -または

【0210】

【化53】



【0211】を有する基を示し、ここにおいて、R<sub>xii-3</sub> およびR<sub>xii-4</sub> は、同じであるかまたは異なり、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または6~10個の炭素原子を有するアリール、またはS、Nおよび/またはOの系列からの3個までのヘテロ原子を有する5~7員芳香族のベンゾ縮合しうる複素環であることを意味し、これらは、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシル、ニトロによって、それぞれ6個までの炭素原子を有する直

20

30

50

76

鎖または分岐状のアルキル、アシル、アルコキシまたはアルコキシカルボニルによって、またはフェニル、フェノキシまたはフェニルチオであって、順次、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシによって置換されうるものによって、3倍まで同じにまたは異なって置換されることができ、および/またはこれら環は、式-NR<sub>xii-7</sub> R<sub>xii-8</sub> を有する基によって置換されることができ、ここにおいて、R<sub>xii-7</sub> およびR<sub>xii-8</sub> は、同じであるかまたは異なり、上に与えられたR<sub>xii-1</sub> およびR<sub>xii-2</sub> の意味を有し、X<sub>xii</sub> は、それぞれ2~10個の炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルまたはアルケニルであって、ヒドロキシまたはハロゲンによって2倍まで置換されうるものであり、R<sub>xii-5</sub> は水素を示し、そしてR<sub>xii-6</sub> は、水素、ハロゲン、メルカプト、アジド、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、5個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルコキシ、または式B-NR<sub>xii-9</sub> R<sub>xii-10</sub> を有する基であることを意味し、ここにおいて、R<sub>xii-9</sub> およびR<sub>xii-10</sub> は、同じであるかまたは異なり、上に与えられたR<sub>xii-1</sub> およびR<sub>xii-2</sub> の意味を有し、またはR<sub>xii-5</sub> およびR<sub>xii-6</sub> は、炭素原子と一緒に、カルボニル基を形成する。

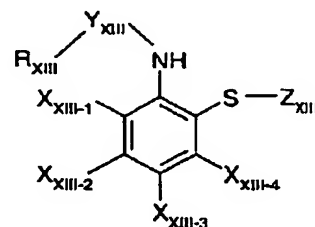
【0212】式XIIの化合物およびそれらの製造方法は、全ての目的についてそのまま本明細書中に参照により取り込まれるEP796846-A1号、米国特許第6,127,383号および米国特許第5,925,645号に開示されている。

【0213】好ましい態様において、CETP阻害剤は、次の式XIIの化合物より選択される。4,6-ビス-(p-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-3-[(p-トリフルオロメチルフェニル)-(フルオロ)-メチル]-5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン; 2,4-ビス-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-5-[4-(トリフルオロメチルフェニル)-フルオロメチル]-3-ヒドロキシメチル)ピリジン; および2,4-ビス-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-5-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]-3-ヒドロキシメチル)ピリジン。

【0214】本発明によって有用であるCETP阻害剤のもう一つの種類は、式(XIII)

【0215】

【化54】



式XIII

77

【0216】を有する化合物、またはそれら化合物の薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体、立体異性体、水和物または溶媒和化合物から成り、式中、 $R_{XIII}$  は、直鎖または分岐状の  $C_{1-10}$  アルキル；直鎖または分岐状の  $C_{2-10}$  アルケニル；ハロゲン化  $C_{1-4}$  アルキル；置換されていてよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル；置換されていてよい  $C_{5-8}$  シクロアルケニル；置換されていてよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル  $C_{1-10}$  アルキル；置換されていてよいアリール；置換されていてよいアルアルキル；または1～3個の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を有する、置換されていてよい5員または6員の複素環式基であり、 $X_{XIII-1}$ 、 $X_{XIII-2}$ 、 $X_{XIII-3}$ 、 $X_{XIII-4}$  は、同じであってよいまたは異なっていてよく、それぞれ、水素原子；ハロゲン原子； $C_{1-4}$  低級アルキル；ハロゲン化  $C_{1-4}$  低級アルキル； $C_{1-4}$  低級アルコキシ；シアノ基；ニトロ基；アシル；またはアリールであり； $Y_{XIII}$  は、 $-CO-$ ；または $BSO_2-$ であり；そして $Z_{XIII}$  は、水素原子；またはメルカプト保護基である。

【0217】式XIIIの化合物およびそれらの製造方法は、全ての目的についてそのまま本明細書中に参照により取り込まれるPCT公開第WO98/35937号に開示されている。

【0218】好ましい態様において、CETP阻害剤は、次の式XIIIの化合物より選択される。 $N$ 、 $N'$  -

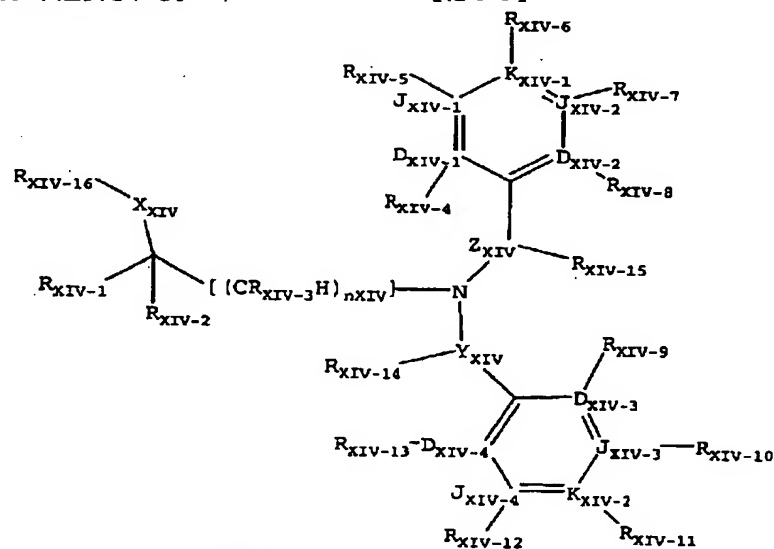
78

(ジチオジ-2, 1-フェニレン) ビス [2, 2-ジメチルプロパンアミド]； $N$ 、 $N'$  - (ジチオジ-2, 1-フェニレン) ビス [1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド]； $N$ 、 $N'$  - (ジチオジ-2, 1-フェニレン) ビス [1- (3-メチルブチル) -シクロペンタンカルボキサミド]； $N$ 、 $N'$  - (ジチオジ-2, 1-フェニレン) ビス [1- (3-メチルブチル) -シクロヘキサンカルボキサミド]； $N$ 、 $N'$  - (ジチオジ-2, 1-フェニレン) ビス [1- (2-エチルブチル) -シクロヘキサンカルボキサミド]； $N$ 、 $N'$  - (ジチオジ-2, 1-フェニレン) ビストリシクロ [3, 3, 1, 1<sup>3,7</sup>] デカン-1-カルボキサミド；プロパンチオ酸 2-メチル-,  $S$  - [2- [[ [1- (2-エチルブチル) シクロヘキシル] カルボニル] アミノ] フェニル] エステル；プロパンチオ酸 2, 2-ジメチル-,  $S$  - [2- [[ [1- (2-エチルブチル) シクロヘキシル] カルボニル] アミノ] フェニル] エステル；およびエタンチオ酸  $S$  - [2- [[ [1- (2-エチルブチル) シクロヘキシル] カルボニル] アミノ] フェニル] エステル。

【0219】本発明によって有用であるCETP阻害剤のもう一つの種類は、式XIV

【0220】

【化55】



式XIV

【0221】を有する多環式アリールおよびヘテロアリール第三ヘテロアルキルアミンおよびそれらの薬学的に許容しうる形から成り、式中、 $n_{XIV}$  は、0～5より選択される整数であり； $R_{XIV-1}$  は、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシアルキルおよびハロアルケニルオキシアルキルから成る群より選択され； $X_{XIV}$  は、O、H、F、S、S(O)、NH、N(OH)、N(アルキル) およびN(アルコキシ) から成る群より選択され； $R_{XIV-16}$  は、ヒドリド、アルキル、ア

ルケニル、アルキニル、アリール、アルアルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、アルケニルオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アリールチオアルキル、アルアルコキシアルキル、ヘテロアルアルコキシアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニ

79

ル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルケニルオキシアルキル、ハロシクロアルコキシアルキル、ハロシクロアルケニルオキシアルキル、ベルハロアリール、ベルハロアルアルキル、ベルハロアリールオキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、モノカルボアルコキシアルキル、モノカルボアルコキシ、ジカルボアルコキシアルキル、モノカルボキサミド、モノシアノアルキル、ジシアノアルキル、カルボアルコキシシアノアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、ヘテロアリールオキシアルキル、ジアルコキシホスホノアルキル、トリアルキルシリル、およびスパーサーであって、5～10個連続したメンバーを有するヘテロシクリル環を形成するように、RXIV-4、RXIV-8、RXIV-9 およびRXIV-13 から成る群より選択される芳香族置換基の結合点に連結した1～4個連続した原子を有する直鎖状スパーサー残基および共有単結合から成る群より選択されるスパーサーから成る群より選択され、但し、このスパーサー残基は、RXIV-2 がアルキルであり、XがHまたはFであるRXIV-16 が存在しない場合、共有単結合以外であるということを条件とし；DXIV-1、DXIV-2、JXIV-1、JXIV-2 およびKXIV-1 は、独立して、C、N、O、Sおよび共有結合から成る群より選択され、但し、DXIV-1、DXIV-2、JXIV-1、JXIV-2 およびKXIV-1 の内一つしか共有結合ではなく、DXIV-1、DXIV-2、JXIV-1、JXIV-2 およびKXIV-1 の内一つしかOではなく、DXIV-1、DXIV-2、JXIV-1、JXIV-2 およびKXIV-1 の内一つしかSではなく、DXIV-1、DXIV-2、JXIV-1、JXIV-2 およびKXIV-1 の内二つがOおよびSである場合、DXIV-1、DXIV-2、JXIV-1、JXIV-2 およびKXIV-1 の内一つは共有結合であるべきであり、そしてDXIV-1、DXIV-2、JXIV-1、JXIV-2 およびKXIV-1 の内4個までしかNではないということを条件とし；DXIV-3、DXIV-4、JXIV-3、JXIV-4 およびKXIV-2 は、独立して、C、N、O、Sおよび共有結合から成る群より選択され、但し、DXIV-3、DXIV-4、JXIV-3、JXIV-4 およびKXIV-2 の内一つしか共有結合ではなく、DXIV-3、DXIV-4、JXIV-3、JXIV-4 およびKXIV-2 の内一つしかOではなく、DXIV-3、DXIV-4、JXIV-3、JXIV-4 およびKXIV-2 の内一つしかSではなく、DXIV-3、DXIV-4、JXIV-3、JXIV-4 およびKXIV-2 の内二つがOおよびSである場合、DXIV-3、DXIV-4、JXIV-3、JXIV-4 およびKXIV-2 の内一つは共有結合であるべきであり、そしてDXIV-3、DXIV-4、JXIV-3、JXIV-4 およびKXIV-2 の内4個までしかNではないということを条件とし；RXIV-2 は、独立して、ヒドリド、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルアルキル、アルアルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アルケニルオキシアルキル、アルケ

80

ニルオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルアルキルチオアルキル、アリールチオアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、ハロアルケニルオキシアルキル、ハロシクロアルコキシ、ハロシクロアルコキシアルキル、ハロシクロアルケニルオキシアルキル、ベルハロアリール、ベルハロアルアルキル、ベルハロアリールオキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、ヘテロアルアルキルチオアルキル、モノカルボアルコキシアルキル、ジカルボアルコキシアルキル、モノシアノアルキル、ジシアノアルキル、カルボアルコキシシアノアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、ハロアルキルスルフィニル、ハロアルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニルアルキル、アルアルキルスルフィニル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルフィニルアルキル、シクロアルキルスルホニルアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールスルフィニルアルキル、アルアルキルスルフィニルアルキル、アルアルキルスルホニルアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボアルコキシ、カルボキサミド、カルボキサミドアルキル、カルボアルアルコキシ、ジアルコキシホスホノ、ジアルアルコキシホスホノ、ジアルコキシホスホノアルキルおよびジアルアルコキシホスホノアルキルから成る群より選択され；RXIV-2 およびRXIV-3 は、一緒になって、3～8個連続したメンバーを有するシクロアルキル、5～8個連続したメンバーを有するシクロアルケニル、および4～8個連続したメンバーを有するヘテロシクリルから成る群より選択される環を形成するように1～6個連続した原子を有する残基および共有単結合から成る群より選択される直鎖状スパーサー残基を形成し；RXIV-3 は、ヒドリド、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アリールオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシル、スルフヒドリル、アシルアミド、アルコキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルアルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリールチオ、アルアルキルチオ、アルアルコキシアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アロイル、ヘテロアロイル、アルアルキルチオアルキル、ヘテロアルアルキルチオアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アルケニルオキシアルキル、ア

81

ルキルチオアルキル、アリアルチオアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、ハロアルケニルオキシアルキル、ハロシクロアルコキシ、ハロシクロアルコキシアルキル、ハロシクロアルケニルオキシアルキル、ペルハロアリアル、ペルハロアルアルキル、ペルハロアリアルオキシアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロアリアルチオアルキル、モノカルボアルコキシアルキル、ジカルボアルコキシアルキル、モノシアノアルキル、ジシアノアルキル、カルボアルコキシシアノアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルフィニル、ハロアルキルスルホニル、アリアルスルフィニル、アリアルスルフィニルアルキル、アリアルスルホニル、アリアルスルホニルアルキル、アルアルキルスルフィニル、アルアルキルスルホニル、シクロアルキルスルフィニル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニルアルキル、ヘテロアリアルスルホニルアルキル、ヘテロアリアルスルフィニル、ヘテロアリアルスルホニル、ヘテロアリアルスルフィニルアルキル、アルアルキルスルフィニルアルキル、アルアルキルスルホニルアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボアルコキシ、カルボキサミド、カルボキサミドアルキル、カルボアルアルコキシ、ジアルコキシホスホノ、ジアルアルコキシホスホノ、ジアルコキシホスホノアルキルおよびジアルアルコキシホスホノアルキルから成る群より選択され；YXIV は、共有単結合、(C (RXIV-14) )<sub>2</sub> αXIV (式中、αXIV は、1 および 2 より選択される整数である) および (CH (RXIV-14) )<sub>2</sub> gXIV - WXIV - (CH (RXIV-14) )<sub>2</sub> pXIV (式中、gXIV および pXIV は、0 および 1 より独立して選択される整数である) から成る群より選択され；RXIV-14 は、独立して、ヒドリド、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アリアルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、ヘテロアリアルオキシアルキル、スルフヒドリル、アシルアミド、アルコキシ、アルキルチオ、アリアルチオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、アルアルキル、アリアルオキシアルキル、アルアルコキシアルキルアルコキシ、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルアルキルチオアルキル、ヘテロアルアルコキシチオアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリアルオキシアルキル、アルケニルオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アリアルチオアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロシクロアルキル、ハ

82

ロシクロアルケニル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、ハロアルケニルオキシアルキル、ハロシクロアルコキシ、ハロシクロアルコキシアルキル、ハロシクロアルケニルオキシアルキル、ペルハロアリアル、ペルハロアルアルキル、ペルハロアリアルオキシアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロアリアルチオアルキル、ヘテロアルアルキルチオアルキル、モノカルボアルコキシアルキル、ジカルボアルコキシアルキル、モノシアノアルキル、ジシアノアルキル、カルボアルコキシシアノアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルフィニル、ハロアルキルスルホニル、アリアルスルフィニル、アリアルスルホニル、アリアルスルホニルアルキル、アルアルキルスルフィニル、アルアルキルスルホニル、シクロアルキルスルフィニル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニルアルキル、ヘテロアリアルスルホニルアルキル、ヘテロアリアルスルフィニル、ヘテロアリアルスルホニル、ヘテロアリアルスルフィニルアルキル、アルアルキルスルホニルアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボアルコキシ、カルボキサミド、カルボキサミドアルキル、カルボアルアルコキシ、ジアルコキシホスホノ、ジアルアルコキシホスホノ、ジアルコキシホスホノアルキル、ジアルアルコキシホスホノアルキル、スペーサーであって、5～8個連続したメンバーを有するシクロアルケニル環および5～8個連続したメンバーを有するヘテロシクリル環から成る群より選択される環を形成するようにRXIV-9 およびRXIV-13 から成る群より選択される結合点に連結した3～6個の原子の鎖長を有する残基より選択されるもの、およびスペーサーであって、5～8個連続したメンバーを有するヘテロシクリルを形成するようにRXIV-4 およびRXIV-8 から成る群より選択される結合点に連結した2～5個の原子の鎖長を有する残基より選択されるものから成る群より選択され、但し、YXIV が共有結合である場合、置換基RXIV-14 は、YXIV に結合していないということを条件とし；RXIV-14 およびRXIV-14 は、異なった原子に結合した場合、一緒になって、共有結合、アルキレン、ハロアルキレン、およびスペーサーであって、5～8個連続したメンバーを有する飽和シクロアルキル、5～8個連続したメンバーを有するシクロアルケニル、および5～8個連続したメンバーを有するヘテロシクリルの群より選択される環を形成するように連結した2～5個の原子の鎖長を有する残基から成る群より選択されるスペーサーから成る群より選択される基を形成し；RXIV-14 およびRXIV-14 は、同じ原子に結合した場合、一緒になって、オキソ、チオノ、アルキレン、ハロアルキレン、およびスペーサーであって、4～8個連続したメンバーを有するシクロアルキル、4～8個連続したメンバーを



83

有するシクロアルケニル、および4～8個連続したメンバーを有するヘテロシクリルから成る群より選択される環を形成するように連結した3～7個の原子の鎖長を有する残基から成る群より選択されるスペーサーから成る群より選択される基を形成し; W<sub>XIV</sub> は、O、C(O)、C(S)、C(O)N(R<sub>XIV-14</sub>)、C(S)N(R<sub>XIV-14</sub>)、(R<sub>XIV-14</sub>)NC(O)、(R<sub>XIV-14</sub>)NC(S)、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>XIV-14</sub>)、(R<sub>XIV-14</sub>)NS(O)<sub>2</sub>およびN(R<sub>XIV-14</sub>)から成る群より選択され、但し、R<sub>XIV-14</sub> は、ハロおよびシアノ以外より選択されるということを条件とし; Z<sub>XIV</sub> は、独立して、共有単結合、(C(R<sub>XIV-15</sub>)<sub>2</sub>)<sub>αXIV-2</sub> (式中、<sub>αXIV-2</sub> は、1および2より選択される整数である)、(CH(R<sub>XIV-15</sub>))<sub>jXIV-W</sub> (CH(R<sub>XIV-15</sub>))<sub>kXIV</sub> (式中、<sub>jXIV</sub> および<sub>kXIV</sub> は、0および1より独立して選択される整数である)から成る群より選択され、但し、Z<sub>XIV</sub> が共有単結合である場合、置換基R<sub>XIV-15</sub> はZ<sub>XIV</sub> に結合していないということを条件とし; R<sub>XIV-15</sub> は、Z<sub>XIV</sub> が(C(R<sub>XIV-15</sub>)<sub>2</sub>)<sub>αXIV</sub> (式中、<sub>αXIV</sub> は1および2より選択される整数である)である場合、独立して、ヒドリド、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アリーロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、ヘテロアリーロキシアルキル、スルフヒドリル、アシルアミド、アルコキシ、アルキルチオ、アリーロチオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルアルキル、アリーロキシアルキル、アルアルコキシアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルアルキルチオアルキル、ヘテロアルアルキルチオアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリーロキシアルキル、アルケニルオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アリーロチオアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、ハロアルケニルオキシアルキル、ハロシクロアルコキシ、ハロシクロアルコキシアルキル、ハロシクロアルケニルオキシアルキル、ベルハロアリール、ベルハロアルアルキル、ベルハロアリーロキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロチオアルキル、ヘテロアルアルキルチオアルキル、モノカルボアルコキシアルキル、ジカルボアルコキシアルキル、モノシアノアルキル、ジシアノアルキル、カルボアルコキシシアノアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルフィニル、ハロアルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニルアルキル、アルアルキルスルフィニル、アルアル

84

キルスルホニル、シクロアルキルスルフィニル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルフィニルアルキル、シクロアルキルスルホニルアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールスルフィニルアルキル、アルアルキルスルフィニルアルキル、アルアルキルスルホニルアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボアルコキシ、カルボキサミド、カルボキサミドアルキル、カルボアルアルコキシ、ジアルコキシホスホノ、ジアルアルコキシホスホノ、ジアルコキシホスホノアルキル、ジアルアルコキシホスホノアルキル、スペーサーであって、5～8個連続したメンバーを有するシクロアルケニル環および5～8個連続したメンバーを有するヘテロシクリル環から成る群より選択される環を形成するようにR<sub>XIV-4</sub> およびR<sub>XIV-8</sub> から成る群より選択される結合点に連結した3～6個の原子の鎖長を有する残基より選択されるもの、およびスペーサーであって、5～8個連続したメンバーを有するヘテロシクリルを形成するようにR<sub>XIV-9</sub> およびR<sub>XIV-13</sub> から成る群より選択される結合点に連結した2～5個の原子の鎖長を有する残基より選択されるものから成る群より選択され; R<sub>XIV-15</sub> およびR<sub>XIV-15</sub> は、異なった原子に結合した場合、一緒になって、共有結合、アルキレン、ハロアルキレン、およびスペーサーであって、5～8個連続したメンバーを有する飽和シクロアルキル、5～8個連続したメンバーを有するシクロアルケニル、および5～8個連続したメンバーを有するヘテロシクリルの群より選択される環を形成するように連結した2～5個の原子の鎖長を有する残基から成る群より選択されるスペーサーから成る群より選択される基を形成し; R<sub>XIV-15</sub> およびR<sub>XIV-15</sub> は、同じ原子に結合した場合、一緒になって、オキソ、チオノ、アルキレン、ハロアルキレン、およびスペーサーであって、4～8個連続したメンバーを有するシクロアルキル、4～8個連続したメンバーを有するシクロアルケニル、および4～8個連続したメンバーを有するヘテロシクリルから成る群より選択される環を形成するように連結した3～7個の原子の鎖長を有する残基から成る群より選択されるスペーサーから成る群より選択される基を形成し; R<sub>XIV-15</sub> は、Z<sub>XIV</sub> が(CH(R<sub>XIV-15</sub>))<sub>jXIV-W</sub> (CH(R<sub>XIV-15</sub>))<sub>kXIV</sub> (式中、<sub>jXIV</sub> および<sub>kXIV</sub> は、0および1より独立して選択される整数である)である場合、独立して、ヒドリド、ハロ、シアノ、アリーロキシ、カルボキシル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアリーロキシアルキル、アシルアミド、アルコキシ、アルキルチオ、アリーロチオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルアルキル、アリーロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアリーロキシアルキル、アルアルコキシアルキル、ヘテロアルアルコキシアルキル、アルキルスルホニルアルキ

85

ル、アルキルスルフィニルアルキル、アルケニルオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アリールチオアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、ハロアルケニルオキシアルキル、ハロシクロアルコキシ、ハロシクロアルコキシアルキル、ハロシクロアルケニルオキシアルキル、ペルハロアリール、ペルハロアルアルキル、ペルハロアリールオキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、ヘテロアルアルキルチオアルキル、モノカルボアルコキシアルキル、ジカルボアルコキシアルキル、モノシアノアルキル、ジシアノアルキル、カルボアルコキシシアノアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルフィニル、ハロアルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニル、アリールスルホニルアルキル、アルアルキルスルフィニル、アルアルキルスルホニル、シクロアルキルスルフィニル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルフィニルアルキル、シクロアルキルスルホニルアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールスルフィニルアルキル、アルアルキルスルフィニルアルキル、アルアルキルスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシ、カルボキサミド、カルボキサミドアルキル、カルボアルアルコキシ、ジアルコキシホスホノアルキル、ジアルアルコキシホスホノアルキル、スペーサーであって、5～8個連続したメンバーを有するシクロアルケニル環および5～8個連続したメンバーを有するヘテロシクリル環から成る群より選択される環を形成するようにRXIV-4 およびRXIV-8 から成る群より選択される結合点に連結した3～6個の原子の鎖長を有する直鎖状残基より選択されるもの、およびスペーサーであって、5～8個連続したメンバーを有するヘテロシクリルを形成するようにRXIV-9 およびRXIV-13 から成る群より選択される結合点に連結した2～5個の原子の鎖長を有する直鎖状残基より選択されるものから成る群より選択され；RXIV-4、RXIV-5、RXIV-6、RXIV-7、RXIV-8、RXIV-9、RXIV-10、RXIV-11、RXIV-12 およびRXIV-13 は、独立して、ペルハロアリールオキシ、アルカノイルアルキル、アルカノイルアルコキシ、アルカノイルオキシ、N-アリール-N-アルキルアミノ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルチオ、ヒドロキシアルコキシ、カルボキサミドアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルケニルオキシ、アルアルカノイルアルコキシ、アルアルケノイル、N-アルキルカルボキサミド、N-ハロアルキルカルボキサミド、N

86

10 ーシクロアルキルカルボキサミド、N-アリールカルボキサミドアルコキシ、シクロアルキルカルボニル、シアノアルコキシ、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドリド、カルボキシ、ヘテロアルアルキルチオ、ヘテロアルアルコキシ、シクロアルキルアミノ、アシルアルキル、アシルアルコキシ、アロイルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アルアルキルアリール、アルアルキル、アルアルケニル、アルアルキニル、ヘテロシクリル、ペルハロアルアルキル、アルアルキルスルホニル、アルアルキルスルホニルアルキル、アルアルキルスルフィニル、アルアルキルスルフィニルアルキル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、シクロアルキルスルフィニル、シクロアルキルスルフィニルアルキル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニルアルキル、ヘテロアリールアミノ、N-ヘテロアリールアミノ-N-アルキルアミノ、ヘテロアリールアミノアルキル、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、ヘテロアルアルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、シクロアルコキシアルキル、シクロアルキルアルコキシ、シクロアルケニルオキシアルキル、シクロアルケレンジオキシ、ハロシクロアルコキシ、ハロシクロアルコキシアルキル、ハロシクロアルケニルオキシ、ハロシクロアルケニルオキシアルキル、ヒドロキシ、アミノ、チオ、ニトロ、低級アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アリールアミノ、アルアルキルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、ヘテロアルアルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルフィニルアルキル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、ヘテロアリールスルフィニルアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、ハロアルキルスルフィニルアルキル、ハロアルキルスルホニルアルキル、アルキルスルホニアミド、アルキルアミノスルホニル、アミドスルホニル、モノアルキルアミドスルホニル、ジアルキルアミドスルホニル、モノアリールアミドスルホニル、アリールスルホニアミド、ジアリールアミドスルホニル、モノアルキルモノアリールアミドスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルチオ、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アルアルカノイル、ヘテロアルアルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルケニルオキシ、アルケニルオキシアルキル、アルケレンジオキシ、ハロアルケレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルカノイル、シクロアルケニル、低級シクロアルキルアルキル、低級シクロアルケニルアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ

87

ハロアルキル、ヒドロキシアールアルキル、ヒドロキシアールキル、ヒドロキシヘテロアルアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリール、ヘテロアルアルキニル、アリーロキシ、アルアルコキシ、アリーロキシアルキル、飽和ヘテロシクリル、部分飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリーロキシ、ヘテロアリーロキシアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシ、アルコキシカルボキサミド、アルキルアミドカルボニルアミド、アリールアミドカルボニルアミド、カルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルケニル、カルボアルアルコキシ、カルボキサミド、カルボキサミドアルキル、シアノ、カルボハロアルコキシ、ホスホノ、ホスホノアルキル、ジアルアルコキシホスホノおよびジアルアルコキシホスホノアルキルから成る群より選択され、但し、1～5個の非ヒドリド環置換基RXIV-4、RXIV-5、RXIV-6、RXIV-7 およびRXIV-8 が存在し、1～5個の非ヒドリド環置換基RXIV-9、RXIV-10、RXIV-11、RXIV-12 およびRXIV-13 が存在し、そしてRXIV-4、RXIV-5、RXIV-6、RXIV-7、RXIV-8、RXIV-9、RXIV-10、RXIV-11、RXIV-12 およびRXIV-13 は、それぞれ独立して、炭素の四価の性質、窒素の三価の性質、硫黄の二価の性質および酸素の二価の性質を維持するように選択されるということを条件とし、RXIV-4 およびRXIV-5、RXIV-5 およびRXIV-6、RXIV-6 およびRXIV-7、RXIV-7 およびRXIV-8、RXIV-8 およびRXIV-9、RXIV-9 およびRXIV-10、RXIV-10 およびRXIV-11、RXIV-11 およびRXIV-12、およびRXIV-12 およびRXIV-13 は、独立して、スペーサー対を形成するように選択され、ここにおいて、スペーサー対は、一緒になって、5～8個連続したメンバーを有するシクロアルケニル環、5～8個連続したメンバーを有する部分飽和ヘテロシクリル環、5～6個連続したメンバーを有するヘテロアリール環およびアリールから成る群より選択される環を形成するようにこれらスペーサー対メンバーの結合点を連結している3～6個連続した原子を有する直鎖状残基を形成し、但し、スペーサー対RXIV-4 およびRXIV-5、RXIV-5 およびRXIV-6、RXIV-6 およびRXIV-7、およびRXIV-7 およびRXIV-8 から成る群の一つしか同時に用いられないし、スペーサー対RXIV-9 およびRXIV-10、RXIV-10 およびRXIV-11、RXIV-11 およびRXIV-12、およびRXIV-12 およびRXIV-13 から成る群の一つしか同時に用いられないということを条件とし、RXIV-4 およびRXIV-9、RXIV-4 およびRXIV-13、RXIV-8 およびRXIV-9、およびRXIV-8 およびRXIV-13 は、独立して、スペーサー対を形成するように選択され、ここにおいて、このスペーサー対は、一緒になって、直鎖状残基であって、5～8個連続したメンバーを有する部分飽和ヘテロシクリル環、および5～6個連続したメンバーを有するヘテロアリール環から成る群よ

88

り選択される環を形成する直鎖状残基を形成し、但し、スペーサー対RXIV-4 およびRXIV-9、RXIV-4 およびRXIV-13、RXIV-8 およびRXIV-9、およびRXIV-8 およびRXIV-13 から成る群の一つしか同時に用いられないということを条件とする。

【0222】式XIVの化合物およびそれらの製造方法は、全ての目的についてそのまま本明細書中に参照により取り込まれるPCT公開第WO00/18721号に開示されている。

【0223】好ましい態様において、CETP阻害剤は、次の式XIVの化合物より選択される。3-[3-(3-トリフルオロメトキシフェノキシ)フェニル][3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3-[3-(3-イソプロピルフェノキシ)フェニル][3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3-[3-(3-シクロプロピルフェノキシ)フェニル][3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3-[3-(3-(2-フリル)フェノキシ)フェニル][3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3-[3-(2,3-ジクロロフェノキシ)フェニル][3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3-[3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル][3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3-[3-(4-メチルフェノキシ)フェニル][3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3-[3-(2-フルオロ-5-ブロモフェノキシ)フェニル][3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3-[3-(4-クロロ-3-エチルフェノキシ)フェニル][3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3-[3-(3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェノキシ)フェニル][3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3-[3-(3-(ペンタフルオロエチル)フェノキシ)フェニル][3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]-1,1,1-トリフ

90

テトラフルオロエトキシ)フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [[ [3- (2-トリフルオロメチル-4-ピリジルオキシ) フェニル] [ [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [[ [3- (3-ジフルオロメトキシフェノキシ) フェニル] [ [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [[ [3- (3-トリフルオロメチルチオ) フェノキシ] フェニル] [ [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [[ [3- (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ) フェニル] [ [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [[ [3- (3-トリフルオロメトキシフェノキシ) フェニル] [ [3- (ペンタフルオロエチルメチル) アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [[ [3- (3-イソプロピルフェノキシ) フェニル] [ [3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [[ [3- (3-シクロプロピルフェノキシ) フェニル] [ [3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [[ [3- (3- (2-フリル) フェノキシ) フェニル] [ [3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [[ [3- (2, 3-ジクロロフェノキシ) フェニル] [ [3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [[ [3- (4-フルオロフェノキシ) フェニル] [ [3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [[ [3- (4-メチルフェノキシ) フェニル] [ [3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [[ [3- (2-フルオロ-5-プロモフェノキシ) フェニル] [ [3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [[ [3- (4-クロロ-3-エチルフェノキシ) フェニル] [ [3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [[ [3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェノキシ] フェニル] [ [3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [[ [3- [3- (ペンタフルオ

92

40

オキシ) フェニル] [ [3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [3- (3-ジフルオロメトキシフェノキシ) フェニル] [ [3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [ [3- (3-トリフルオロメチルチオ) フェノキシ] フェニル] [ [3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [3- (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ) フェニル] [ [3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [3- (3-トリフルオロメトキシフェノキシ) フェニル] [ [3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [3- (3-イソプロピルフェノキシ) フェニル] [ [3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [3- (3-シクロプロピルフェノキシ) フェニル] [ [3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [3- (3- (2-フリル) フェノキシ) フェニル] [ [3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [3- (2, 3-ジクロロフェノキシ) フェニル] [ [3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [3- (4-フルオロフェノキシ) フェニル] [ [3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [3- (4-メチルフェノキシ) フェニル] [ [3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [3- (2-フルオロ-5-プロモフェノキシ) フェニル] [ [3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [3- (4-クロロ-3-エチルフェノキシ) フェニル] [ [3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェノキシ] フェニル] [ [3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [3- [3- (ペンタフルオロエチル) フェノキシ] フェニル] [ [3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [3- (3, 5-ジメチルフェノキシ) フェニル] [ [3-

94

キシ) フェニル] [ [3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [ [ [3- (3-トリフルオロメチルチオ) フェノキシ] フェニル] [ [3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [ [3- (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ) フェニル] [ [3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [ [3- (3-トリフルオロメトキシフェノキシ) フェニル] [ [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [ [3- (3-イソプロピルフェノキシ) フェニル] [ [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [ [3- (3-シクロプロピルフェノキシ) フェニル] [ [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [ [3- (3- (2-フリル) フェノキシ) フェニル] [ [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [ [3- (2, 3-ジクロロフェノキシ) フェニル] [ [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [ [3- (4-フルオロフェノキシ) フェニル] [ [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [ [3- (4-メチルフェノキシ) フェニル] [ [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [ [3- (2-フルオロ-5-ブromoフェノキシ) フェニル] [ [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [ [3- (4-クロロ-3-エチルフェノキシ) フェニル] [ [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [ [3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェノキシ] フェニル] [ [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [ [3- [3- (ペンタフルオロエチル) フェノキシ] フェニル] [ [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [ [3- (3, 5-ジメチルフェノキシ) フェニル] [ [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル]

96

1、1、1-トリフルオロ-2-プロパノール；3-[ [3-(3-ジフルオロメトキシフェノキシ) フェニル] [2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ]-1、1、1-トリフルオロ-2-プロパノール；3-[ [ [3-(3-トリフルオロメチルチオ) フェノキシ] フェニル] [2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ]-1、1、1-トリフルオロ-2-プロパノール；3-[ [3-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ) フェニル] [2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ]-1、1、1-トリフルオロ-2-プロパノール；3-[ [3-(3-トリフルオロメトキシフェノキシ) フェニル] [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ]-1、1、1-トリフルオロ-2-プロパノール；3-[ [3-(3-イソプロピルフェノキシ) フェニル] [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ]-1、1、1-トリフルオロ-2-プロパノール；3-[ [3-(3-シクロプロピルフェノキシ) フェニル] [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ]-1、1、1-トリフルオロ-2-プロパノール；3-[ [3-(3-(2-フリル) フェノキシ) フェニル] [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ]-1、1、1-トリフルオロ-2-プロパノール；3-[ [3-(2、3-ジクロロフェノキシ) フェニル] [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ]-1、1、1-トリフルオロ-2-プロパノール；3-[ [3-(4-フルオロフェノキシ) フェニル] [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ]-1、1、1-トリフルオロ-2-プロパノール；3-[ [3-(4-メチルフェノキシ) フェニル] [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ]-1、1、1-トリフルオロ-2-プロパノール；3-[ [3-(2-フルオロ-5-ブromoフェノキシ) フェニル] [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ]-1、1、1-トリフルオロ-2-プロパノール；3-[ [3-(4-クロロ-3-エチルフェノキシ) フェニル] [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ]-1、1、1-トリフルオロ-2-プロパノール；3-[ [3-[3-(1、1、2、2-テトラフルオロエトキシ) フェノキシ] フェニル] [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ]-1、1、1-トリフルオロ-2-プロパノール；3-[ [3-[3-(ペンタフルオロエチル) フェノキシ] フェニル] [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ]-1、1、1-トリフルオロ-2-プロパノール；

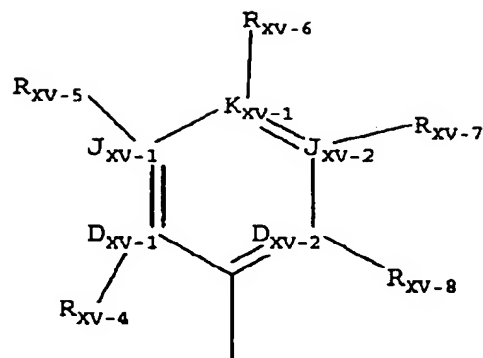


98

【化 5 7】

99

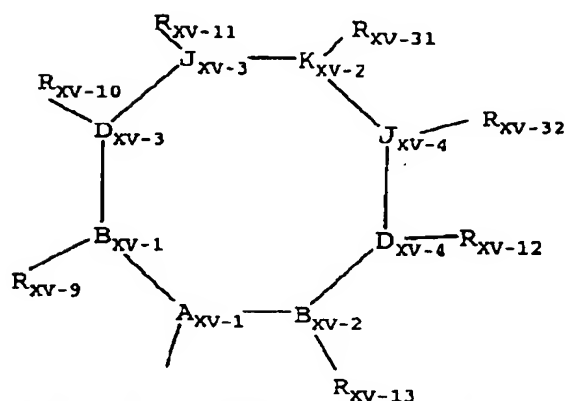
AQ-1



および

100

AQ-2



【0228】から成る群より選択され、但し、Axv および Qxv の内一つは、AQ-1 であるべきであり、Axv および Qxv の内一つは、AQ-2 および  $-CH_2(CR_{XV-37} R_{XV-38})_{vXv} - (CR_{XV-33} R_{XV-34})_{uXv} - T_{Xv} - (CR_{XV-35} R_{XV-36})_{wXv} - H$  から成る群より選択されるべきであるということを条件とし；Txv は、共有単結合、O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、C(R<sub>XV-33</sub>)=C(R<sub>XV-35</sub>) および C≡C から成る群より選択され；vXv は、0~1 より選択される整数であり、但し、R<sub>XV-33</sub>、R<sub>XV-34</sub>、R<sub>XV-35</sub> および R<sub>XV-36</sub> の内いずれか一つがアリールまたはヘテロアリールである場合、vXv は 1 であるということを条件とし；uXv および wXv は、0~6 より独立して選択される整数であり；Axv-1 は C(R<sub>XV-30</sub>) であり；Dxv-1、Dxv-2、Jxv-1、Jxv-2 および Kxv-1 は、独立して、C、N、O、S および共有結合から成る群より選択され、但し、Dxv-1、Dxv-2、Jxv-1、Jxv-2 および Kxv-1 の内一つしか共有結合ではなく、Dxv-1、Dxv-2、Jxv-1、Jxv-2 および Kxv-1 の内一つしか O ではなく、Dxv-1、Dxv-2、Jxv-1、Jxv-2 および Kxv-1 の内一つしか S ではなく、Dxv-1、D

xv-2、Jxv-1、Jxv-2 および Kxv-1 の内二つが O および S である場合、Dxv-1、Dxv-2、Jxv-1、Jxv-2 および Kxv-1 の内一つは共有結合であるべきであり、そして Dxv-1、Dxv-2、Jxv-1、Jxv-2 および Kxv-1 の内 4 個までしか N ではないということを条件とし；Bxv-1、Bxv-2、Dxv-3、Dxv-4、Jxv-3、Jxv-4 および Kxv-2 は、独立して、C、C(R<sub>XV-30</sub>)、N、O、S および共有結合から成る群より選択され、但し、Bxv-1、Bxv-2、Dxv-3、Dxv-4、Jxv-3、Jxv-4 および Kxv-2 の内 5 個までしか共有結合ではなく、Bxv-1、Bxv-2、Dxv-3、Dxv-4、Jxv-3、Jxv-4 および Kxv-2 の内 2 個までしか O ではなく、Bxv-1、Bxv-2、Dxv-3、Dxv-4、Jxv-3、Jxv-4 および Kxv-2 の内 2 個までしか S ではなく、Bxv-1、Bxv-2、Dxv-3、Dxv-4、Jxv-3、Jxv-4 および Kxv-2 の内 2 個までしか、同時に O および S ではなく、そして Bxv-1、Bxv-2、Dxv-3、Dxv-4、Jxv-3、Jxv-4 および Kxv-2 の内 2 個までしか N ではないということを条件とし；Bxv-1 および Dxv-3、Dxv-3 および Jxv-3、Jxv-3 および Kxv-2、Kxv-2 および Jxv-4、および Jxv-4 および Dxv-4、および

101

DXV-4 およびBXV-2 は、独立して、環内スパーサー対を形成するように選択され、ここにおいて、このスパーサー対は、 $C(RXV-33) = C(RXV-35)$  および  $N=N$  から成る群より選択され、但し、 $AQ-2$  は、少なくとも5個連続したメンバーの環であるべきであるということ、これらスパーサー対の群の内二つまでしか同時に  $C(RXV-33) = C(RXV-35)$  ではないということ、そして他のスパーサー対が  $C(RXV-33) = C(RXV-35)$ 、 $O$ 、 $N$  および  $S$  以外でなければ、これらスパーサー対の群の内一つしか  $N=N$  であることができないということ

を条件とし；RXV-1 は、ハロアルキルおよびハロアルコキシメチルから成る群より選択され；RXV-2 は、ヒドリド、アリール、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、ペルハロアリール、ペルハロアルアルキル、ペルハロアリールオキシアルキルおよびヘテロアリールから成る群より選択され；RXV-3 は、ヒドリド、アリール、アルキル、アルケニル、ハロアルキルおよびハロアルコキシアルキルから成る群より選択され；YXV は、共有単結合、 $(CH)_q$  (式中、 $q$  は1~2より選択される整数である) および  $(CH_2)_j - O - (CH_2)_k$  (式中、 $j$  および  $k$  は、0~1より独立して選択される整数である) から成る群より選択され；ZXV は、共有単結合、 $(CH)_q$  (式中、 $q$  は1~2より選択される整数である) および  $(CH_2)_j - O - (CH_2)_k$  (式中、 $j$  および  $k$  は、0~1より独立して選択される整数である) から成る群より選択され；RXV-4、RXV-8、RXV-9 およびRXV-13 は、独立して、ヒドリド、ハロ、ハロアルキルおよびアルキルから成る群より選択され；RXV-30 は、ヒドリド、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アルキル、アルケニル、ハロアルコキシおよびハロアルコキシアルキルから成る群より選択され、但し、RXV-30 は、炭素の四価の性質、窒素の三価の性質、硫黄の二価の性質および酸素の二価の性質を維持するように選択されるということを条件とし；RXV-30 は、AXV-1 に結合した場合、一緒になって、RXV-10、RXV-11、RXV-12、RXV-31 およびRXV-32 から成る群より選択される基の結合点へのRXV-30の結合点においてAXV-1炭素を連結する環内直鎖状スパーサーを形成し、ここにおいて、この環内直鎖状スパーサーは、3~10個連続したメンバーを有するシクロアルキル、5~10個連続したメンバーを有するシクロアルケニル、および5~10個連続したメンバーを有するヘテロシクリルから成る群より選択される環を形成するように1~6個連続した原子を有するスパーサー残基および共有単結合から成る群より選択され；RXV-30 は、AXV-1 に結合した場合、一緒になって、置換基対RXV-10 およびRXV-11、RXV-10 およびRXV-31、RXV-10 およびRXV-32、RXV-10 およびRXV-12、RXV-11 およびRXV-31、RXV-11 およびR

102

XV-32、RXV-11 およびRXV-12、RXV-31 およびRXV-32、RXV-31 およびRXV-12、およびRXV-32 およびRXV-12 から成る群より選択される置換基対のいずれか一つの各メンバーの結合点へのRXV-30の結合点においてAXV-1炭素を連結する環内分岐状スパーサーを形成し、ここにおいて、この環内分岐状スパーサーは、3~10個連続したメンバーを有するシクロアルキル、5~10個連続したメンバーを有するシクロアルケニル、および5~10個連続したメンバーを有するヘテロシクリルから成る群より選択される2個の環を形成するように選択され；RXV-4、RXV-5、RXV-6、RXV-7、RXV-8、RXV-9、RXV-10、RXV-11、RXV-12、RXV-13、RXV-31、RXV-32、RXV-33、RXV-34、RXV-35 およびRXV-36 は、独立して、ヒドリド、カルボキシ、ヘテロアルアルキルチオ、ヘテロアルアルコキシ、シクロアルキルアミノ、アシルアルキル、アシルアルコキシ、アロイルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アルアルキルアリール、アルアルキル、アルアルケニル、アルアルキニル、ヘテロシクリル、ペルハロアルアルキル、アルアルキルスルホニル、アルアルキルスルホニルアルキル、アルアルキルスルフィニル、アルアルキルスルフィニルアルキル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、シクロアルキルスルフィニル、シクロアルキルスルフィニルアルキル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニルアルキル、ヘテロアリールアミノ、N-ヘテロアリールアミノ-N-アルキルアミノ、ヘテロアリールアミノアルキル、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、ヘテロアルアルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、シクロアルコキシアルキル、シクロアルキルアルコキシ、シクロアルケニルオキシアルキル、シクロアルキレンジオキシ、ハロシクロアルコキシ、ハロシクロアルコキシアルキル、ハロシクロアルケニルオキシ、ハロシクロアルケニルオキシアルキル、ヒドロキシ、アミノ、チオ、ニトロ、低級アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アリールアミノ、アルアルキルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、ヘテロアルアルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルフィニルアルキル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、ヘテロアリールスルフィニルアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、ハロアルキルスルフィニルアルキル、ハロアルキルスルホニルアルキル、アルキルスルホニアミド、アルキルアミノスルホニル、アミドスルホニル、モノアルキルアミドスルホニル、ジアルキルアミドスルホニル、モノアリールアミドスルホニル、アリールスルホニアミド、ジアリールアミドスルホニル、モノアルキルモノアリールアミドスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールチ

103

オ、ヘテロアリーールスルフィニル、ヘテロアリーールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルチオ、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アルアルカノイル、ヘテロアルアルカノイル、ハロアルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルケニルオキシ、アルケニルオキシアルキル、アルキレンジオキシ、ハロアルキレンジオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルカノイル、シクロアルケニル、低級シクロアルキルアルキル、低級シクロアルケニルアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、ヒドロキシハロアルキル、ヒドロキシアルアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシヘテロアルアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリーール、ヘテロアルアルキニル、アリーールオキシ、アルアルコキシ、アリーールオキシアルキル、飽和ヘテロシクリル、部分飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシアルキル、アリーールアルケニル、ヘテロアリーールアルケニル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシ、アルコキシカルボキサミド、アルキルアミドカルボニルアミド、アリーールアミドカルボニルアミド、カルボアルコキシアルキル、カルボアルコキシアルケニル、カルボアルアルコキシ、カルボキサミド、カルボキサミドアルキル、シアノ、カルボハロアルコキシ、ホスホノ、ホスホノアルキル、ジアルアルコキシホスホノおよびジアルアルコキシホスホノアルキルから成る群より選択され、但し、RXV-4、RXV-5、RXV-6、RXV-7、RXV-8、RXV-9、RXV-10、RXV-11、RXV-12、RXV-13、RXV-31、RXV-32、RXV-33、RXV-34、RXV-35 およびRXV-36 は、それぞれ独立して、炭素の四価の性質、窒素の三価の性質、硫黄の二価の性質および酸素の二価の性質を維持するように選択されるということ、置換基RXV-33 およびRXV-34 の内3個までしか、ヒドリドおよびハロから成る群以外より同時に選択されないということ、および置換基RXV-35 およびRXV-36 の内3個までしか、ヒドリドおよびハロから成る群以外より同時に選択されないということを条件とし；RXV-9、RXV-10、RXV-11、RXV-12、RXV-13、RXV-31 およびRXV-32 は、独立して、オキシであるように選択され、但し、BXV-1、BXV-2、DXV-3、DXV-4、JXV-3、JXV-4 およびKXV-2 は、独立して、CおよびSから成る群より選択されるということ、RXV-9、RXV-10、RXV-11、RXV-12、RXV-13、RXV-31 およびRXV-32 の内2個までしか、同時にオキシではないということ、およびRXV-9、RXV-10、RXV-11、RXV-12、RXV-13、RXV-31 およびRXV-32 は、それぞれ独立して、炭素の四価の性質、窒素の三価の性質、硫黄の二価の性質および酸素の二価の性質を維持するように選択されるということを条件とし；RXV-4 およびRXV-5、RXV-5 およびRXV-6、RXV-6 およびRXV-7、RXV-7 およびRXV-8、RXV-9 およびRXV-10、RXV-10 および

104

RXV-11、RXV-11 およびRXV-31、RXV-31 およびRXV-32、RXV-32 およびRXV-12、およびRXV-12 およびRXV-13は、独立して、スペーサー対を形成するように選択され、ここにおいて、スペーサー対は、一緒になって、5~8個連続したメンバーを有するシクロアルケニル環、5~8個連続したメンバーを有する部分飽和ヘテロシクリル環、5~6個連続したメンバーを有するヘテロアリーール環およびアリーールから成る群より選択される環を形成するようにこれらスペーサー対メンバーの結合点を連結している3~6個連続した原子を有する直鎖状残基を形成し、但し、スペーサー対RXV-4 およびRXV-5、RXV-5 およびRXV-6、RXV-6 およびRXV-7、RXV-7 およびRXV-8 から成る群の一つしか同時に用いられないということ、およびスペーサー対RXV-9 およびRXV-10、RXV-10 およびRXV-11、RXV-11 およびRXV-31、RXV-31 およびRXV-32、RXV-32 およびRXV-12、およびRXV-12 およびRXV-13 から成る群の一つしか同時に用いられないということを条件とし；RXV-9 およびRXV-11、RXV-9 およびRXV-12、RXV-9 およびRXV-13、RXV-9 およびRXV-31、RXV-9 およびRXV-32、RXV-10 およびRXV-12、RXV-10 およびRXV-13、RXV-10 およびRXV-31、RXV-10 およびRXV-32、RXV-11 およびRXV-12、RXV-11 およびRXV-13、RXV-11 およびRXV-31、およびRXV-13 およびRXV-32 は、独立して、スペーサー対を形成するように選択され、ここにおいて、このスペーサー対は、一緒になって、3~8個連続したメンバーを有するシクロアルキル、5~8個連続したメンバーを有するシクロアルケニル、5~8個連続したメンバーを有する飽和ヘテロシクリル、および5~8個連続したメンバーを有する部分飽和ヘテロシクリルから成る群より選択される環を形成するように1~3個連続した原子を有する残基および共有単結合から成る群より選択される直鎖状スペーサー残基を形成し、但し、スペーサー対のこの群の一つしか同時に用いられないということを条件とし；RXV-37 およびRXV-38 は、独立して、ヒドリド、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アミノ、チオ、ハロ、ハロアルキル、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、シアノ、アルキル、アルケニル、ハロアルコキシおよびハロアルコキシアルキルから成る群より選択される。

【0229】式XVの化合物およびそれらの製造方法は、全ての目的についてそのまま本明細書中に参照により取り込まれるPCT公開第WO00/18723号に開示されている。

【0230】好ましい態様において、CETP阻害剤は、次の式XVの化合物より選択される。3-[3-(4-クロロ-3-エチルフェノキシ)フェニル](シクロヘキシルメチル)アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール；3-[3-(4-クロロ-

50

106

50

[illegible]

108

ートリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [[ [(3-ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] (シクロヘキシル) アミノ] -1, 1, 1-ートリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [[ [(3-ートリフルオロメトキシ) フェニル] メチル] (シクロヘキシル) アミノ] -1, 1, 1-ートリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [[ [(3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] (シクロヘキシル) アミノ] -1, 1, 1-ートリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [[ [(3-ートリフルオロメチル) フェニル] メチル] (4-メチルシクロヘキシル) アミノ] -1, 1, 1-ートリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [[ [(3-ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] (4-メチルシクロヘキシル) アミノ] -1, 1, 1-ートリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [[ [(3-ートリフルオロメトキシ) フェニル] メチル] (4-メチルシクロヘキシル) アミノ] -1, 1, 1-ートリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [[ [(3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] (4-メチルシクロヘキシル) アミノ] -1, 1, 1-ートリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [[ [(3-ートリフルオロメチル) フェニル] メチル] (3-ートリフルオロメチルシクロヘキシル) アミノ] -1, 1, 1-ートリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [[ [(3-ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] (3-ートリフルオロメチルシクロヘキシル) アミノ] -1, 1, 1-ートリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [[ [(3-ートリフルオロメトキシ) フェニル] メチル] (3-ートリフルオロメチルシクロヘキシル) アミノ] -1, 1, 1-ートリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [[ [(3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] (3-ートリフルオロメチルシクロヘキシル) アミノ] -1, 1, 1-ートリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [[ [(3-ートリフルオロメチル) フェニル] メチル] [3- (4-クロロ-3-エチルフェノキシ) シクロヘキシル] アミノ] -1, 1, 1-ートリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [[ [(3-ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] [3- (4-クロロ-3-エチルフェノキシ) シクロヘキシル] アミノ] -1, 1, 1-ートリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [[ [(3-ートリフルオロメトキシ) フェニル] メチル] [3- (4-クロロ-3-メチルフェノキシ) シクロヘキシル] アミノ] -1, 1, 1-ートリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [[ [(3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] [3- (4-クロロ-3-エチルフェノキシ) シクロヘキシル] アミノ] -1, 1, 1-ートリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [[ [(3-ートリフルオロメチル) フェニル] メチル] (3-フェノキシシクロヘキシル) アミノ] -1, 1, 1-ートリフルオロ-2-ブロパノール; 3- [[ [(3-ペンタフルオロエチル)

110

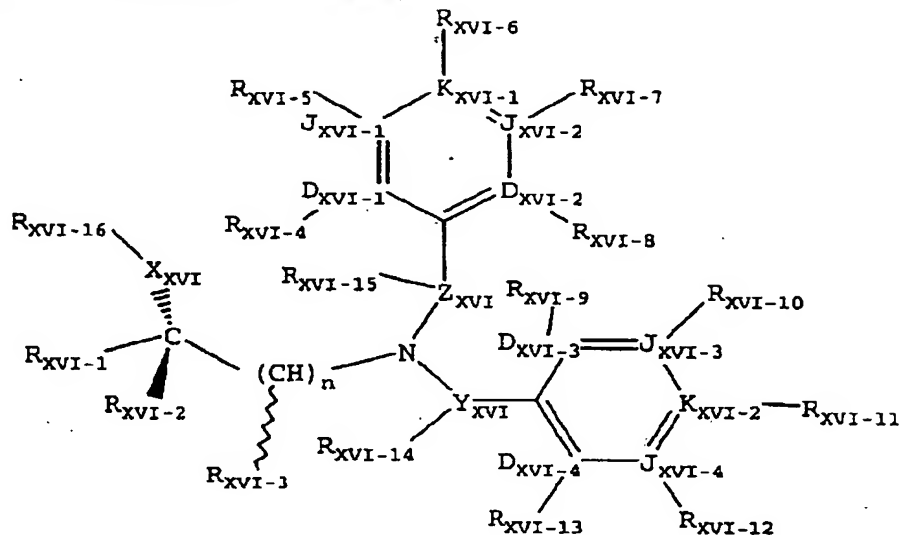
メチル] [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) シクロヘキシル) アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [ (2-トリフルオロメチル) ピリド-6-イル] メチル] (3-ペンタフルオロエチルシクロヘキシル) アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [ (2-トリフルオロメチル) ピリド-6-イル] メチル] (3-トリフルオロメトキシシクロヘキシル) アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [ (3-トリフルオロメチル) フェニル] メチル] [3- (4-クロロ-3-エチルフェノキシ) プロピル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [ (3-ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] [3- (4-クロロ-3-エチルフェノキシ) プロピル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [ (3-トリフルオロメトキシ) フェニル] メチル] [3- (4-クロロ-3-エチルフェノキシ) プロピル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [ [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] [3- (4-クロロ-3-エチルフェノキシ) プロピル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [ (3-トリフルオロメチル) フェニル] メチル] [3- (4-クロロ-3-エチルフェノキシ) -2, 2-ジフルオロプロピル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [ (3-ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] [3- (4-クロロ-3-エチルフェノキシ) -2, 2-ジフルオロプロピル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [ (3-トリフルオロメトキシ) フェニル] メチル] [3- (4-クロロ-3-エチルフェノキシ) -2, 2-ジフルオロプロピル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [ [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] [3- (4-クロロ-3-エチルフェノキシ) -2, 2-ジフルオロプロピル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [ (3-トリフルオロメチル) フェニル] メチル] [3- (イソプロポキシ) プロピル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [ (3-ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] [3- (イソプロポキシ) プロピル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [ (3-トリフルオロメトキシ) フェニル] メチル] [3- (イソプロポキシ) プロピル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; 3- [ [ [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] [3- (イソプロポキシ) プロピル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; および 3- [ [ [3- (1, 1, 2, 2-



111

テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] [3-(フェノキシ) プロピル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール。

【0231】本発明によって有用であるCETP阻害剤



### 式XVI

【0233】を有する(R)-キラルハロゲン化1-置換アミノ-(n+1)-アルカノールおよびそれらの薬学的に許容しうる形から成り、式中、n<sub>XVI</sub>は、1~4より選択される整数であり；X<sub>XVI</sub>はオキシであり；R<sub>XVI-1</sub>は、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシメチルおよびハロアルケニルオキシメチルから成る群より選択され、但し、R<sub>XVI-1</sub>は、R<sub>XVI-2</sub>および(C

のもう一つの種類は、式XVI

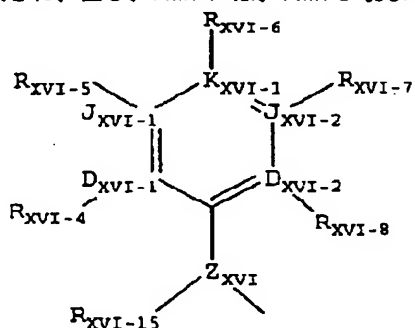
【0232】

【化58】

H R<sub>XVI-3</sub>) n-N (A<sub>XVI</sub>) Q<sub>XVI</sub> (式中、A<sub>XVI</sub>は式XVI-(II)であり、Qは式XVI-(III)である)のどちらよりも高順位のカーン・インゴルド・プレローグ (Cahn-Ingold-Prelog) 立体化学系を有するということを条件とし；

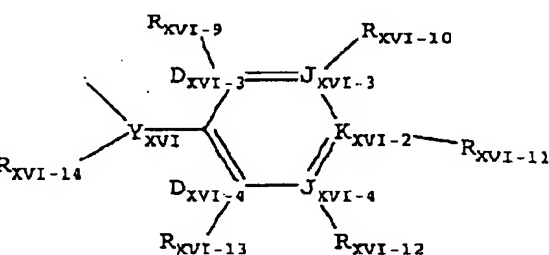
【0234】

【化59】



### XVI-II

【0235】R<sub>XVI-16</sub>は、ヒドリド、アルキル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、トリアルキルシリル、およびスペーサーであって、5~10個連続したメンバーを有するヘテロシクリル環を形成するように、R<sub>XVI-4</sub>、R<sub>XVI-8</sub>、R<sub>XVI-9</sub>およびR<sub>XVI-13</sub>から成る群より選択される任意の芳香族置換基の結合点に連結した1~4個の原子の鎖長を有する直鎖状残基および共有単結合から成る群より選択されるものから成る群より選択され；D<sub>XVI-1</sub>、D<sub>XVI-2</sub>、J<sub>XVI-1</sub>、J<sub>XVI-2</sub>およびK



### XVI-III

XVI-1は、独立して、C、N、O、Sおよび共有結合から成る群より選択され、但し、D<sub>XVI-1</sub>、D<sub>XVI-2</sub>、J<sub>XVI-1</sub>、J<sub>XVI-2</sub>およびK<sub>XVI-1</sub>の内一つしか共有結合ではなく、D<sub>XVI-1</sub>、D<sub>XVI-2</sub>、J<sub>XVI-1</sub>、J<sub>XVI-2</sub>およびK<sub>XVI-1</sub>の内一つしかOではなく、D<sub>XVI-1</sub>、D<sub>XVI-2</sub>、J<sub>XVI-1</sub>、J<sub>XVI-2</sub>およびK<sub>XVI-1</sub>の内一つしかSではなく、D<sub>XVI-1</sub>、D<sub>XVI-2</sub>、J<sub>XVI-1</sub>、J<sub>XVI-2</sub>およびK<sub>XVI-1</sub>の内二つがOおよびSである場合、D<sub>XVI-1</sub>、D<sub>XVI-2</sub>、J<sub>XVI-1</sub>、J<sub>XVI-2</sub>およびK<sub>XVI-1</sub>の内一つは共有

113

結合であるべきであり、そしてDXVI-1、DXVI-2、J XVI-1、J XVI-2 およびK XVI-1 の内4個までしかNではないということを条件とし；DXVI-3、DXVI-4、J XVI-3、J XVI-4 およびK XVI-2 は、独立して、C、N、O、S および共有結合から成る群より選択され、但し、一つしか共有結合ではなく、DXVI-3、DXVI-4、J XVI-3、J XVI-4 およびK XVI-2 の内一つしかOではなく、DXVI-3、DXVI-4、J XVI-3、J XVI-4 およびK XVI-2 の内一つしかSではなく、DXVI-3、DXVI-4、J XVI-3、J XVI-4 およびK XVI-2 の内2個までしかOおよびSではなく、DXVI-3、DXVI-4、J XVI-3、J XVI-4 およびK XVI-2 の内二つがOおよびSである場合、DXVI-3、DXVI-4、J XVI-3、J XVI-4 およびK XVI-2 の内一つは共有結合であるべきであり、そしてDXVI-3、DXVI-4、J XVI-3、J XVI-4 およびK XVI-2 の内4個までしかNではないということを条件とし；RXVI-2 は、ヒドリド、アリアル、アルアルキル、アルキル、アルケニル、アルケニルオキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロシクロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、ハロアルケニルオキシアルキル、ハロシクロアルコキシ、ハロシクロアルコキシアルキル、ペルハロアリアル、ペルハロアルアルキル、ペルハロアリアルオキシアルキル、ヘテロアリアル、ジシアノアルキルおよびカルボアルコキシシアノアルキルから成る群より選択され、但し、RXVI-2 は、RXVI-1 および  $(CHRXVI-3)_n-N(A XVI) Q XVI$  のどちらよりも低いカーン・インゴルド・プレローグ系順位を有するということを条件とし；RXVI-3 は、ヒドリド、ヒドロキシ、シアノ、アリアル、アルアルキル、アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、ヘテロアリアル、アルケニルオキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、ハロアルケニルオキシアルキル、モノシアノアルキル、ジシアノアルキル、カルボキサミドおよびカルボキサミドアルキルから成る群より選択され、但し、 $(CHRXVI-3)_n-N(A XVI) Q XVI$  は、RXVI-1 より低いカーン・インゴルド・プレローグ立体化学系順位およびRXVI-2 より高いカーン・インゴルド・プレローグ立体化学系順位を有するということを条件とし；Y XVI は、共有単結合、 $(C(R XVI-14)_2)_q$  (式中、qは1および2より選択される整数である) および  $(CH(R XVI-14))_g-W XVI-(CH(R XVI-14))_p$  (式中、gおよびpは、Oおよび1より独立して選択される整数である) から成る群より選択され；RXVI-14 は、ヒドリド、ヒドロキシ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、ハロアルケニルオキシアルキル、モノカルボアルコキシアルキル、モノシアノアルキル、ジシアノアルキル、カルボアルコ

114

キシシアノアルキル、カルボアルコキシ、カルボキサミドおよびカルボキサミドアルキルから成る群より選択され；Z XVI は、共有単結合、 $(C(R XVI-15)_2)_q$  (式中、qは1および2より選択される整数である) および  $(CH(R XVI-15))_j-W XVI-(CH(R XVI-15))_k$  (式中、jおよびkは、Oおよび1より独立して選択される整数である) から成る群より選択され；W XVI は、O、C(O)、C(S)、C(O)N(R XVI-14)、C(S)N(R XVI-14)、 $(R XVI-14)NC(O)$ 、 $(R XVI-14)NC(S)$ 、S、S(O)、S(O)2、S(O)2N(R XVI-14)、 $(R XVI-14)NS(O)2$  およびN(R XVI-14) から成る群より選択され、但し、RXVI-14 はシアノ以外であるということを条件とし；RXVI-15 は、ヒドリド、シアノ、ヒドロキシアルキル、アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、ハロアルケニルオキシアルキル、モノカルボアルコキシアルキル、モノシアノアルキル、ジシアノアルキル、カルボアルコキシシアノアルキル、カルボアルコキシ、カルボキサミドおよびカルボキサミドアルキルから成る群より選択され；RXVI-4、RXVI-5、RXVI-6、RXVI-7、RXVI-8、RXVI-9、RXVI-10、RXVI-11、RXVI-12 およびRXVI-13 は、独立して、ヒドリド、カルボキシ、ヘテロアルアルキルチオ、ヘテロアルアルコキシ、シクロアルキルアミノ、アシルアルキル、アシルアルコキシ、アロイルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アルアルキルアリアル、アルアルキル、アルアルケニル、アルアルキニル、ヘテロシクリル、ペルハロアルアルキル、アルアルキルスルホニル、アルアルキルスルホニルアルキル、アルアルキルスルフィニル、アルアルキルスルフィニルアルキル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、シクロアルキルスルフィニル、シクロアルキルスルフィニルアルキル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニルアルキル、ヘテロアリアルアミノ、N-ヘテロアリアルアミノ-N-アルキルアミノ、ヘテロアルアルキル、ヘテロアリアルアミノアルキル、ハロアルキルチオ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、ヘテロアルアルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、シクロアルコキシアルキル、シクロアルキルアルコキシ、シクロアルケニルオキシアルキル、シクロアルキレンジオキシ、ハロシクロアルコキシ、ハロシクロアルコキシアルキル、ハロシクロアルケニルオキシ、ハロシクロアルケニルオキシアルキル、ヒドロキシ、アミノ、チオ、ニトロ、低級アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アリアルアミノ、アルアルキルアミノ、アリアルチオ、アリアルチオアルキル、ヘテロアルアルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルフィニルアルキル、アリー

116

50

【0237】好ましい態様において、CETP阻害剤は、次の式XVIの化合物より選択される。(2R)-3-[3-(3-トリフルオロメトキシフェノキシ)フェニル][3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール;(2R)-3-[3-(3-イソプロピルフェノキシ)フェニル][3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール;(2R)-3-[3-(3-シクロプロピルフェノキシ)フェニル][3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール;(2R)-3-[3-(3-(2-フリル)フェノキシ)フェニル][3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール;(2R)-3-[3-(2,3-ジクロロフェノキシ)フェニル][3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール;(2R)-3-[3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル][3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール。

118

R) - 3 - [ [ [3 - (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] [3 - [ [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] フェニル] アミノ] - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) - 3 - [ [ [3 - (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] [3 - [ [3, 5-ジメチルフェニル] メトキシ] フェニル] アミノ] - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) - 3 - [ [ [3 - (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] [3 - [ [3 - (トリフルオロメチルチオ) フェニル] メトキシ] フェニル] アミノ] - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) - 3 - [ [ [3 - (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] [3 - [ [3, 5-ジフルオロフェニル] メトキシ] フェニル] アミノ] - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) - 3 - [ [ [3 - (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] [3 - [シクロヘキシルメトキシ] フェニル] アミノ] - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) - 3 - [ [3 - (2-ジフルオロメトキシ-4-ピリジジオキシ) フェニル] [ [3 - (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] アミノ] - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) - 3 - [ [3 - (2-トリフルオロメチル-4-ピリジジオキシ) フェニル] [ [3 - (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] アミノ] - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) - 3 - [ [3 - (3-ジフルオロメトキシフェノキシ) フェニル] [ [3 - (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] アミノ] - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) - 3 - [ [ [3 - (3-トリフルオロメチルチオ) フェノキシ] フェニル] [ [3 - (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] アミノ] - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) - 3 - [ [3 - (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ) フェニル] [ [3 - (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メチル] アミノ] - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) - 3 - [ [3 - (3-トリフルオロメトキシフェノキシ) フェニル] [ [3 - (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) - 3 - [ [3 - (3-イソプロピルフェノキシ) フェニル] [ [3 - (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) - 3 - [ [3 - (3-シクロプロピルフェノキシ) フェニル] [ [3 - (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール

120

アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] [3- [[3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] メトキシ] フェニル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] [3- [[3- (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] フェニル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] [3- [[3, 5-ジメチルフェニル] メトキシ] フェニル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] [3- [[3- (トリフルオロメチルチオ) フェニル] メトキシ] フェニル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] [3- [[3, 5-ジフルオロフェニル] メトキシ] フェニル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] [3- [[シクロヘキシルメトキシ] フェニル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (2-ジフルオロメトキシ-4-ピリジルオキシ) フェニル] [3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (2-トリフルオロメチル-4-ピリジルオキシ) フェニル] [3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (3-ジフルオロメトキシフェノキシ) フェニル] [3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (3-トリフルオロメチルチオ) フェノキシ] フェニル] [3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ) フェニル] [3- (ペンタフルオロエチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (3-トリフルオロメトキシフェノキシ) フェニル] [3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (3-イソプロピルフェノキシ) フェニル] [3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (3-シクロプロピルフェノキシ) フェニル] [3- (ヘプタフルオロプロピル)

121

10  
 20  
 30  
 40  
 50

フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ  
 -2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (3-  
 (2-フリル) フェノキシ) フェニル] [[3- (ヘプ  
 タフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -  
 1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2  
 R) -3- [[3- (2, 3-ジクロロフェノキシ) フェ  
 ニル] [[3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニ  
 ル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2  
 -プロパノール; (2R) -3- [[3- (4-フルオ  
 ロフェノキシ) フェニル] [[3- (ヘプタフルオロ  
 プロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-ト  
 リフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3-  
 (4-メチルフェノキシ) フェニル] [[3- (ヘプ  
 タフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -  
 1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2  
 R) -3- [[3- (2-フルオロ-5-プロモフェノ  
 キシ) フェニル] [[3- (ヘプタフルオロプロピル)  
 フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオ  
 ロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (4-  
 クロロ-3-エチルフェノキシ) フェニル] [[3-  
 (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミ  
 ノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール;  
 (2R) -3- [[3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラ  
 フフルオロエトキシ) フェノキシ) フェニル] [[3-  
 (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミ  
 ノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール;  
 (2R) -3- [[3- [3- (ペンタフルオロエチ  
 ル) フェノキシ) フェニル] [[3- (ヘプタフルオロ  
 プロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-ト  
 リフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3-  
 [[3- (3, 5-ジメチルフェノキシ) フェニル]  
 [[3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチ  
 ル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパ  
 ノール; (2R) -3- [[3- (3-エチルフェノキ  
 シ) フェニル] [[3- (ヘプタフルオロプロピル) フ  
 エニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ  
 -2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (3-  
 -ブチルフェノキシ) フェニル] [[3- (ヘプタフル  
 オロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1,  
 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3-  
 [[3- (3-メチルフェノキシ) フェニル] [[3-  
 (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミ  
 ノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール;  
 (2R) -3- [[3- (5, 6, 7, 8-テトラヒド  
 ロ-2-ナフトキシ) フェニル] [[3- (ヘプタフル  
 オロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1,  
 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3-  
 [[3- (フェノキシ) フェニル] [[3- (ヘプタフ  
 ルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -1,  
 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -

122

3- [[3- [3- (N, N-ジメチルアミノ) フェノ  
 キシ) フェニル] [[3- (ヘプタフルオロプロピル)  
 フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオ  
 ロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (ヘ  
 プタフルオロプロピル) フェニル] メチル] [3-  
 [[3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] メトキ  
 シ) フェニル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-  
 2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (ヘプタ  
 フルオロプロピル) フェニル] メチル] [3- [[3-  
 (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ) フェ  
 ニル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパ  
 ノール; (2R) -3- [[3- (ヘプタフルオロプロ  
 ビル) フェニル] メチル] [3- [[3, 5-ジメチ  
 ルフェニル] メトキシ) フェニル] アミノ] -1, 1,  
 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3-  
 [[3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチ  
 ル] [3- [[3- (トリフルオロメチルチオ) フェニ  
 ル] メトキシ) フェニル] アミノ] -1, 1, 1-トリ  
 フルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3-  
 (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチル] [3-  
 [[3, 5-ジフルオロフェニル] メトキシ) フェニ  
 ル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパ  
 ノール; (2R) -3- [[3- (ヘプタフルオロプロ  
 ビル) フェニル] メチル] [3- [シクロヘキシルメ  
 トキシ) フェニル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオ  
 ロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (2-  
 ジフルオロメトキシ-4-ピリジルオキシ) フェニル]  
 [[3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチ  
 ル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパ  
 ノール; (2R) -3- [[3- (2-トリフルオロメ  
 チル-4-ピリジルオキシ) フェニル] [[3- (ヘプ  
 タフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -  
 1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2  
 R) -3- [[3- (3-ジフルオロメトキシフェノキ  
 シ) フェニル] [[3- (ヘプタフルオロプロピル) フ  
 エニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ  
 -2-プロパノール; (2R) -3- [[3- (3-  
 -トリフルオロメチルチオ) フェノキシ) フェニル]  
 [[3- (ヘプタフルオロプロピル) フェニル] メチ  
 ル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパ  
 ノール; (2R) -3- [[3- (4-クロロ-3-トリ  
 フルオロメチルフェノキシ) フェニル] [[3- (ヘ  
 プタフルオロプロピル) フェニル] メチル] アミノ] -  
 1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2  
 R) -3- [[3- (3-トリフルオロメトキシフェノ  
 キシ) フェニル] [[2-フルオロ-5- (トリフルオ  
 ロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-ト  
 リフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3-  
 [[3- (3-イソプロピルフェノキシ) フェニル]  
 [[2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニ

123

ル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-  
 プロパノール; (2R) -3- [[3- (3-シクロ  
 プロピルフェノキシ) フェニル] [[2-フルオロ-5-  
 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ]  
 -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2  
 R) -3- [[3- (3- (2-フリル) フェノキシ)  
 フェニル] [[2-フルオロ-5- (トリフルオロメチ  
 ル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフ  
 ルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3-  
 (2, 3-ジクロロフェノキシ) フェニル] [[2-フ  
 ルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メチ  
 ル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパ  
 ノール; (2R) -3- [[3- (4-フルオロフェノ  
 キシ) フェニル] [[2-フルオロ-5- (トリフルオ  
 ロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-  
 トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3-  
 [[3- (4-メチルフェノキシ) フェニル] [[2-  
 フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メチ  
 ル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパ  
 ノール; (2R) -3- [[3- (2-フルオロ-5-  
 プロモフェノキシ) フェニル] [[2-フルオロ-5-  
 (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -  
 1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2  
 R) -3- [[3- (4-クロロ-3-エチルフェノキ  
 シ) フェニル] [[2-フルオロ-5- (トリフルオロ  
 メチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-ト  
 リフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3-  
 (3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)  
 フェノキシ) フェニル] [[2-フルオロ-5- (トリ  
 フルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -1,  
 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -  
 3- [[3- [3- (ペンタフルオロエチル) フェノキ  
 シ] フェニル] [[2-フルオロ-5- (トリフルオロ  
 メチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-ト  
 リフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3-  
 (3, 5-ジメチルフェノキシ) フェニル] [[2-  
 フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メチ  
 ル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパ  
 ノール; (2R) -3- [[3- (3-エチルフェノキ  
 シ) フェニル] [[2-フルオロ-5- (トリフルオロ  
 メチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-ト  
 リフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3-  
 (3-*t*-ブチルフェノキシ) フェニル] [[2-フル  
 オロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メチ  
 ル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパ  
 ノール; (2R) -3- [[3- (3-メチルフェノキ  
 シ) フェニル] [[2-フルオロ-5- (トリフルオロ  
 メチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-ト  
 リフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3-  
 (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフトキシ) 50

124

フェニル] [[2-フルオロ-5- (トリフルオロメチ  
 ル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフ  
 ルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3-  
 (フェノキシ) フェニル] [[2-フルオロ-5- (ト  
 リフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -1,  
 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -  
 3- [[3- [3- (N, N-ジメチルアミノ) フェノ  
 キシ] フェニル] [[2-フルオロ-5- (トリフルオ  
 ロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-  
 トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3-  
 [[ [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェ  
 ニル] メチル] [3- [3- (トリフルオロメトキ  
 シ) フェニル] メトキシ] フェニル] アミノ] -1,  
 1, 1-トリフルオロ-3-プロパノール; (2R) -  
 3- [[ [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル)  
 フェニル] メチル] [3- [3- (トリフルオロメチ  
 ル) フェニル] メトキシ] フェニル] アミノ] -1,  
 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -  
 3- [[ [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル)  
 フェニル] メチル] [3- [3, 5-ジメチルフェニ  
 ル] メトキシ] フェニル] アミノ] -1, 1, 1-トリ  
 フルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[ [2-  
 フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メ  
 チル] [3- [3- (トリフルオロメチルチオ) フェ  
 ニル] メトキシ] フェニル] アミノ] -1, 1, 1-ト  
 リフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3-  
 [[ [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェ  
 ニル] メチル] [3- [3, 5-ジフルオロフェニ  
 ル] メトキシ] フェニル] アミノ] -1, 1, 1-トリ  
 フルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[ [2-  
 フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メ  
 チル] [3- [シクロヘキシルメトキシ] フェニル] ア  
 ミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノー  
 ル; (2R) -3- [[3- (2-ジフルオロメトキシ  
 -4-ピリジルオキシ) フェニル] [[2-フルオロ-  
 5- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミ  
 ノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール;  
 (2R) -3- [[3- (2-トリフルオロメチル-4-  
 -ピリジルオキシ) フェニル] [[2-フルオロ-5-  
 (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -  
 1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2  
 R) -3- [[3- (3-ジフルオロメトキシフェノキ  
 シ) フェニル] [[2-フルオロ-5- (トリフルオロ  
 メチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-ト  
 リフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3-  
 [[ [3- (3-トリフルオロメチルチオ) フェノキ  
 シ] フェニル] [[2-フルオロ-5- (トリフルオロ  
 メチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-ト  
 リフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [[3-  
 (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)



126

ノール；(2R)-3-[ [3-(3-*t*-ブチルフェ  
 ノキシ)フェニル] [ [2-フルオロ-4-(トリフル  
 オロメチル)フェニル]メチル]アミノ]-1, 1, 1-  
 ートリフルオロ-2-プロパノール；(2R)-3-  
 [ [3-(3-メチルフェノキシ)フェニル] [ [2-  
 フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチ  
 ル]アミノ]-1, 1, 1-ートリフルオロ-2-プロパ  
 ノール；(2R)-3-[ [3-(5, 6, 7, 8-テ  
 トラヒドロ-2-ナフトキシ)フェニル] [ [2-フル  
 オロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]  
 アミノ]-1, 1, 1-ートリフルオロ-2-プロパノ  
 ール；(2R)-3-[ [3-(フェノキシ)フェニル]  
 [ [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニ  
 ル]メチル]アミノ]-1, 1, 1-ートリフルオロ-2-  
 ープロパノール；(2R)-3-[ [3-[3-(N,  
 N-ジメチルアミノ)フェノキシ]フェニル] [ [2-  
 フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチ  
 ル]アミノ]-1, 1, 1-ートリフルオロ-2-プロパ  
 ノール；(2R)-3-[ [ [2-フルオロ-4-(ト  
 リフルオロメチル)フェニル]メチル] [3-[ [3-  
 (トリフルオロメトキシ)フェニル]メトキシ]フェ  
 ニル]アミノ]-1, 1, 1-ートリフルオロ-2-プロパ  
 ノール；(2R)-3-[ [ [2-フルオロ-4-(ト  
 リフルオロメチル)フェニル]メチル] [3-[ [3-  
 (トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]フェ  
 ニル]アミノ]-1, 1, 1-ートリフルオロ-2-プロパ  
 ノール；(2R)-3-[ [ [2-フルオロ-4-(ト  
 リフルオロメチル)フェニル]メチル] [3-[ [3,  
 5-ジメチルフェニル]メトキシ]フェニル]アミノ]  
 -1, 1, 1-ートリフルオロ-2-プロパノール；(2  
 R)-3-[ [ [2-フルオロ-4-(トリフルオロメ  
 チル)フェニル]メチル] [3-[ [3-(トリフルオ  
 ロメチルチオ)フェニル]メトキシ]フェニル]アミ  
 ノ]-1, 1, 1-ートリフルオロ-2-プロパノール；  
 (2R)-3-[ [ [2-フルオロ-4-(トリフルオ  
 ロメチル)フェニル]メチル] [3-[ [3, 5-ジフ  
 ルオロフェニル]メトキシ]フェニル]アミノ]-1,  
 1, 1-ートリフルオロ-2-プロパノール；(2R)-  
 3-[ [ [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)  
 フェニル]メチル] [3-[シクロヘキシルメトキシ]  
 フェニル]アミノ]-1, 1, 1-ートリフルオロ-2-  
 プロパノール；(2R)-3-[ [3-(2-ジフルオ  
 ロメトキシ-4-ピリジルオキシ)フェニル] [ [2-  
 フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチ  
 ル]アミノ]-1, 1, 1-ートリフルオロ-2-プロパ  
 ノール；(2R)-3-[ [3-(2-トリフルオロメ  
 チル-4-ピリジルオキシ)フェニル] [ [2-フルオ  
 ロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ア  
 ミノ]-1, 1, 1-ートリフルオロ-2-プロパノー  
 ル；(2R)-3-[ [3-(3-ジフルオロメトキシ)

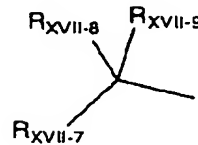
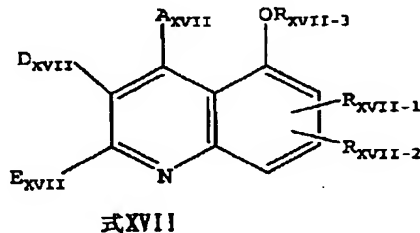
127

フェノキシ) フェニル] [ [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; (2R) -3- [ [3-(3-トリフルオロメチルチオ) フェノキシ) フェニル] [ [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール; および (2R) -3- [ [3-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ) フェニル] [ [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アミノ] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール。

【0238】本発明によって有用であるCETP阻害剤のもう一つの種類は、式XVII

【0239】

【化60】



【0242】による基で置換されていてよく、ここにおいて、RXVII-6、RXVII-7、RXVII-10は、互いに独立して、3~6個の炭素原子を含有するシクロアルキル、または6~10個の炭素原子を含有するアリール、またはS、Nおよび/またはOの系列からの4個までのヘテロ原子を有する5~7員のベンゾ縮合してよい飽和または不飽和の単環式、二環式または三環式複素環を示し、ここにおいて、これら環は、N基にもよる窒素含有環の場合、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、カルボキシル、トリフルオロメトキシ、それぞれ6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアシル、アルキル、アルキルチオ、アルキルアルコキシ、アルコキシまたはアルコキシカルボニル、それぞれ6~10個の炭素原子を有するアリールまたはトリフルオロメチル置換アリール、またはS、Nおよび/またはOの系列からの3個までのヘテロ原子を有するベ

128

【0240】を有するキノリンおよびそれらの薬学的に許容しうる形から成り、式中、AXVIIは、6~10個の炭素原子を含有するアリールを示し、これは、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、またはそれぞれ7個までの炭素原子を含有する直鎖または分岐状のアルキル、アシル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシの形での、または式-NRXVII-4 RXVII-5による基の形での、5個までの同じまたは異なった置換基で置換されていてよく、ここにおいて、RXVII-4 およびRXVII-5は、同じであるかまたは異なり、水素、フェニル、または6個までの炭素原子を含有する直鎖または分岐状のアルキルを示し、DXVIIは、6~10個の炭素原子を含有するアリールを示し、これは、フェニル、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシ、または式

【0241】

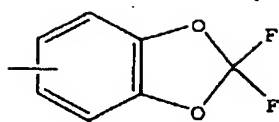
【化61】

ンゾ縮合してよい芳香族の5~7員複素環の形での、および/または式-ORXVII-11、-SRXVII-12、-SO<sub>2</sub>RXVII-13または-NRXVII-14 RXVII-15による基の形での、5個までの同じまたは異なった置換基で置換されていてよく; RXVII-11、RXVII-12 およびRXVII-13は、互いに独立して、6~10個の炭素原子を含有するアリールであって、順次、フェニル、ハロゲン、または6個までの炭素原子を含有する直鎖状または分岐状のアルキルの形での2個までの同じまたは異なった置換基で置換されているものを示し、RXVII-14 およびRXVII-15は、同じであるかまたは異なり、上に与えられたRXVII-4 およびRXVII-5の意味を有し、またはRXVII-6 および/またはRXVII-7は、式

【0243】

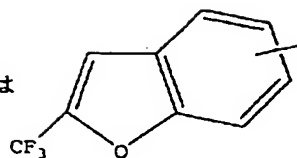
【化62】

129



または

130



【0244】による基を示し、RXVII-8 は、水素またはハロゲンを示し、そしてRXVII-9 は、水素、ハロゲン、アジド、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、トリフルオロメトキシ、それぞれ6個までの炭素原子を含有する直鎖または分岐状のアルコキシまたはアルキル、または式NRXVII-16 RXVII-17 による基を示し、RXVII-16 およびRXVII-17 は、同じであるかまたは異なり、上のRXVII-4 およびRXVII-5 の意味を有し；またはRXVII-8 およびRXVII-9 は、一緒に、式=Oまたは=NRXVII-18 による基を形成し；RXVII-18 は、水素、またはそれぞれ6個までの炭素原子を含有する直鎖または分岐状のアルキル、アルコキシまたはアシルを示し；LXVII は、それぞれ8個までの炭素原子を含有する直鎖または分岐状のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖を示し、これらは、2個までのヒドロキシル基で置換されていてよく；TXVII およびXVII は、同じであるかまたは異なり、8個までの炭素原子を含有する直鎖または分岐状のアルキレン鎖を示し；またはTXVII およびXVII は結合を示し；VXVII は、酸素原子または硫黄原子、または-NRXVII-19 を示し；RXVII-19 は、水素、または6個までの炭素原子を含有する直鎖または分岐状のアルキル、またはフェニルを示し；EXVII は、3～8個の炭素原子を含有するシクロアルキル、または8個までの炭素原子を含有する直鎖または分岐状のアルキルであって、3～8個の炭素原子を含有するシクロアルキル、またはヒドロキシルで置換されていてよいもの、またはフェニルであって、ハロゲンまたはトリフルオロメチルで置換されていてよいもの、またはRXVII-1 およびRXVII-2 は、同じであるかまたは異なり、3～8個の炭素原子を含有するシクロアルキル、水素、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、シアノ、6個までの炭素原子を含有する直鎖または分岐状のアシル、アルコキシカルボニルまたはアルコキシ、またはNRXVII-20 RXVII-21 を示し；RXVII-20 およびRXVII-21 は、同じであるかまたは異なり、水素、フェニル、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルを示し；そしてまたはRXVII-1 および/またはRXVII-2 は、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルであって、ハロゲン、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルコキシで置換されていてよいもの、6～10個の炭素原子を含有するアリールであって、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、7個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキル、アシ

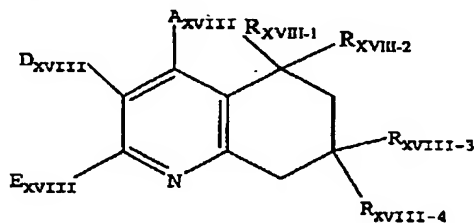
ル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、およびNRXVII-22 RXVII-23 より選択される5個までの同じまたは異なった置換基で置換されていてよいものであり；RXVII-22 およびRXVII-23 は、同じであるかまたは異なり、水素、フェニル、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルを示し；および/またはRXVII-1 およびRXVII-2 は、一緒になって、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルケンまたはアルカンであって、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、または5個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルコキシで置換されていてよいものを形成し；RXVII-3 は、水素；20個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアシル；ベンゾイルであって、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロまたはトリフルオロメトキシで置換されていてよいもの；8個までの炭素原子および7個のフルオロ原子を有する直鎖または分岐状のフルオロアシル；3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル；8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキルであって、ヒドロキシルで置換されていてよいもの；6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルコキシであって、フェニルで置換されていてよく、順次、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、またはフェニルまたはテトラゾール置換フェニルで置換されていてよいもの；および/またはアリールであって、式-ORXVII-24 による基で置換されていてよいもの、またはRXVII-24 は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐状のアシル、またはベンジルである。

【0245】式XVIIの化合物およびそれらの製造方法は、全ての目的についてそのまま本明細書中に参照により取り込まれるPCT公開第WO98/39299号に開示されている。

【0246】本発明において有用である他の種類のGETP阻害剤は、式XVIII

【0247】

【化63】



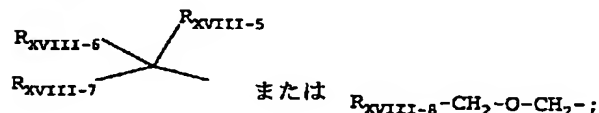
式 XVIII

【0248】〔式中、Axviii は、ハロゲン、トリフルオ

131

ロメチル、あるいは最大3個までの炭素原子を含有する直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキルまたはアルコキシの形における、最大2個までの同一もしくは異なった置換基で置換されていてもよいフェニルであり;Dxviii は式【0249】

【化64】



【0250】を示しており;Rxviii-5 とRxviii-6 は一緒になって=Oを形成し;あるいはRxviii-5 が水素であつて、Rxviii-6 がハロゲンまたは水素であり;あるいはRxviii-5 とRxviii-6 が水素であり;Rxviii-7 とRxviii-8 は同一もしくは異なっていて、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、トリフルオロメトキシ、 $-SO_2-C_6H_5$ 、または $NR_{xviii-9}$  Rxviii-10 の形における最大4個までの同一もしくは異なった置換基を有するフェニル、ナフチル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、ピリミジル、またはピリジルであり;Rxviii-9 とRxviii-10 は同一もしくは異なっていて、水素、または最大3個までの炭素原子を含有する直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキルであり;Exviii は、3~6個の炭素原子を含有するシクロアルキル、または最大8個までの炭素原子を含有する直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキルであり;Rxviii-1 はヒドロキシであり;Rxviii-2 は水素またはメチルであり;Rxviii-3 とRxviii-4 は同一もしくは異なっていて、最大3個までの炭素原子を含有する直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキルであり;あるいはRxviii-3 とRxviii-4 は一緒になって、2~4個の炭素原子で構成されるアルキレンを形成する]で示される4-フェニルテトラヒドロキノリン、前記化合物のNオキシド、および前記化合物の医薬用として許容しうるformsからなる。

【0251】式XVIIIの化合物とそれらの製造法が、PCT公開番号W099/15504と米国特許出願第6,291,477号(これら2つの特許文献の全開示内容を参照により本明細書に含める)に開示されている。

【0252】本発明において使用できる他の種類の薬物としては、CCR1阻害剤等の低溶解性薬物がある。CCR1阻害剤としては、キノキサリン-2-カルボン酸[4(R)-カルバモイル-1(S)-3-フルオロベンジル-2(S),7-ジヒドロキシ-7-メチル-オクテル]アミドおよびキノキサリン-2-カルボン酸[1-ベンジル-4-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-2-ヒドロキシ-4-ヒドロキシカルバモイル-ブチル]-アミドがある。

【0253】本発明は、後述の化合物から選択される化合物の固有溶解速度を改良するのに有用である。固有溶解速度(intrinsic dissolution rate)とは、表面積、攪拌速度、pH、および溶解媒体のイオン強度が一定に保たれている場合の、医薬用活性成分のみの溶解速度と定義

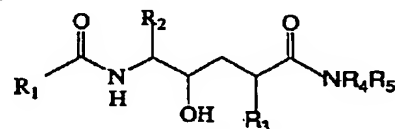
132

される。固有溶解速度はさらに、Woodの装置を取り付けたUSP II溶解装置(Wood, JH; Syarto, JE and Letterman, H: J. Pharm. Sci. 54 (1965), 1068)を使用して、37℃にて水中で50rpmの攪拌速度で測定して得られる。固有溶解速度は、単位表面積から1分当たり溶解する薬物のmgとして示され、したがって固有溶解速度はmg/分 $\cdot$ cm<sup>2</sup>の単位で表わされる。

【0254】本発明の組成物と方法は、好ましくは0.1mg/分 $\cdot$ cm<sup>2</sup>未満の、さらに好ましくは0.05mg/分 $\cdot$ cm<sup>2</sup>未満の固有溶解速度を有する化合物に対して特に有用である。さて、特定のCCR1阻害剤の化学構造について説明すると、本発明において有用なある種類のCCR1阻害剤は、式CCR1-I

【0255】

【化65】



CCR1-I

【0256】〔式中、R<sup>1</sup>は、水素、ハロ、シアノ、1個、2個、または3個のフッ素原子で置換されていてもよい(C1-C6)アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルコキシ、(C1-C6)アルコキシ(C1-C6)アルキル、HO-(C=O)-、(C1-C6)アルキル-O-(C=O)-、HO-(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-O-(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-(C=O)-O-、(C1-C6)アルキル-(C=O)-O-(C1-C6)アルキル、H(O=C)-、H(O=C)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル(O=C)-、(C1-C6)アルキル(O=C)-(C1-C6)アルキル、NO<sub>2</sub>、アミノ、(C1-C6)アルキルアミノ、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>アミノ、アミノ(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキルアミノ(C1-C6)アルキル、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>アミノ(C1-C6)アルキル、H<sub>2</sub>N-(C=O)-、(C1-C6)アルキル-NH-(C=O)-、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>N-(C=O)-、H<sub>2</sub>N(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-HN(C=O)-(C1-C6)アルキル、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>N-(C=O)-(C1-C6)アルキル、H(O=C)-NH-、(C1-C6)アルキル(C=O)-NH、(C1-C6)アルキル(C=O)-[NH](C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル(C=O)-[N(C1-C6)アルキル](C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-S-、(C1-C6)アルキル-(S=O)-、(C1-C6)アルキル-SO<sub>2</sub>-、(C1-C6)アルキル-SO<sub>2</sub>-NH-、H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-、H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキルHN-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>-、(C1-C6)アルキル-SO<sub>3</sub>-、フェニル、(C3-C10)シクロアルキル、(C2-C9)ヘテロシクロアルキル、および(C2-C9)ヘテロアリールからなる群から独立的に選択される1個、2個、または3個の置換基で置換されていてもよい(C2-C9)ヘテロアリールであり;R<sub>2</sub>は、フェニル-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、ナフチル-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、(C<sub>3</sub>

133

$-(C_{10})$ シクロアルキル $-(CH_2)_m-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル、または $(C_2-C_9)$ ヘテロアリール $-(CH_2)_m-$ であって、このとき前記フェニル $-(CH_2)_m-$ 基、ナフチル $-(CH_2)_m-$ 基、 $(C_3-C_{10})$ シクロアルキル $-(CH_2)_m-$ 、または $(C_2-C_9)$ ヘテロアリール $-(CH_2)_m-$ 基の前記フェニル、ナフチル、 $(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、または $(C_2-C_9)$ ヘテロアリール部分のそれぞれが、水素、ハロ、シアノ、 $(C_1-C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルコキシ、 $(C_1-C_6)$ アルコキシ $(C_1-C_6)$ アルキル、 $HO-(C=O)-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-O-(C=O)-$ 、 $HO-(C=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-O-(C=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-(C=O)-O-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-(C=O)-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $H(O=C)-$ 、 $H(O=C)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $(O=C)-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $(O=C)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $NO_2$ 、アミノ、 $(C_1-C_6)$ アルキルアミノ、 $[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ アミノ、アミノ $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキルアミノ $(C_1-C_6)$ アルキル、 $[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ アミノ $(C_1-C_6)$ アルキル、 $H_2N-(C=O)-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-NH-(C=O)-$ 、 $[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2N-(C=O)-$ 、 $H_2N(C=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-HN(C=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2N-(C=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $H(O=C)-NH-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $(C=O)-NH-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $(C=O)-[NH](C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $(C=O)-[N(C_1-C_6)$ アルキル] $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-S-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-(S=O)-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-SO_2-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-SO_2-NH-$ 、 $H_2N-SO_2-$ 、 $H_2N-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-HN-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2N-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $CF_3SO_3-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-SO_3-$ 、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、 $(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_2-C_9)$ ヘテロシクロアルキル、および $(C_2-C_9)$ ヘテロアリールからなる群から独立的に選択される1個、2個、または3個の置換基で置換されているいてもよく； $R^3$ は、水素、 $(C_1-C_{10})$ アルキル、 $(C_3-C_{10})$ シクロアルキル $-(CH_2)_n-$ 、 $(C_2-C_9)$ ヘテロシクロアルキル $-(CH_2)_n-$ 、 $(C_2-C_9)$ ヘテロアリール $-(CH_2)_n-$ 、またはアリール $-(CH_2)_n-$ (式中、 $n$ は0~6の整数である)であり；前記 $R_3$  $(C_1-C_{10})$ アルキル基が、水素、ハロ、CN、 $(C_1-C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルコキシ、 $(C_1-C_6)$ アルコキシ $(C_1-C_6)$ アルキル、 $HO-(C=O)-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-O-(C=O)-$ 、 $HO-(C=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-O-(C=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-(C=O)-O-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-(C=O)-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $H(O=C)-$ 、 $H(O=C)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $(O=C)-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $(O=C)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $NO_2$ 、アミノ、 $(C_1-C_6)$ アルキルアミノ、 $[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ アミノ、アミノ $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキルアミノ $(C_1-C_6)$ アルキル、 $[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ アミノ $(C_1-C_6)$ アルキル、 $H_2N-(C=O)-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-NH-(C=O)-$ 、 $[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2N-(C=O)-$ 、 $H_2N(C=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-HN(C=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2N-(C=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $H(O=C)-NH-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $(C=O)-NH-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $(C=O)-[NH](C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $(C=O)-[N(C_1-C_6)$ アルキル] $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-S-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-(S=O)-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-SO_2-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-SO_2-NH-$ 、 $H_2N-SO_2-$ 、 $H_2N-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-HN-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2N-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $CF_3SO_3-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-SO_3-$ 、フェニル、 $(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_2-C_9)$ ヘテロシクロアルキル、および $(C_2-C_9)$ ヘテロアリールからなる群から独立的に選択される1~3個の置換基置換されているいてもよく；前記 $R_3$  $(C_2-C_9)$ ヘテロシクロアルキル $-(CH_2)_n-$ 基の $(C_2-C_9)$ ヘテロシクロアルキル部分が、窒素、イオウ、酸素、 $>S(=O)$ 、 $>SO_2$ 、または $>NR^6$ から独立的に選択される1~3個のヘテロ原子を含んでよく、このとき前記 $(C_2-C_9)$ ヘテロシクロアルキル $-(CH_2)_n-$ 基の前記 $(C_2-C_9)$ ヘテロシクロアルキル部分における、さらなる結合を形成できる環炭素原子のいずれかが、水素、ハロ、CN、 $(C_1-C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$

134

$-(C_1-C_6)$ アルキル、 $[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2N-(C=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $H(O=C)-NH-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $(C=O)-NH-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $(C=O)-[NH](C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $(C=O)-[N(C_1-C_6)$ アルキル] $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-S-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-(S=O)-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-SO_2-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-SO_2-NH-$ 、 $H_2N-SO_2-$ 、 $H_2N-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-HN-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2N-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $CF_3SO_3-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-SO_3-$ 、フェニル、 $(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_2-C_9)$ ヘテロシクロアルキル、および $(C_2-C_9)$ ヘテロアリールから独立的に選択される1個以上の、好ましくは1~3個の置換基で置換されているいてもよく、このとき前記 $(C_1-C_{10})$ アルキルの炭素-炭素単結合のいずれかが、炭素-炭素二重結合で置き換えられているいてもよく；前記 $R_3$  $(C_3-C_{10})$ シクロアルキル $-(CH_2)_n-$ 基の $(C_3-C_{10})$ シクロアルキル部分が、水素、ハロ、CN、 $(C_1-C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルコキシ、 $(C_1-C_6)$ アルコキシ $(C_1-C_6)$ アルキル、 $HO-(C=O)-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-O-(C=O)-$ 、 $HO-(C=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-O-(C=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-(C=O)-O-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-(C=O)-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $H(O=C)-$ 、 $H(O=C)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $(O=C)-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $(O=C)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $NO_2$ 、アミノ、 $(C_1-C_6)$ アルキルアミノ、 $[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ アミノ、アミノ $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキルアミノ $(C_1-C_6)$ アルキル、 $[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ アミノ $(C_1-C_6)$ アルキル、 $H_2N-(C=O)-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-NH-(C=O)-$ 、 $[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2N-(C=O)-$ 、 $H_2N(C=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-HN(C=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2N-(C=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $H(O=C)-NH-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $(C=O)-NH-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $(C=O)-[NH](C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $(C=O)-[N(C_1-C_6)$ アルキル] $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-S-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-(S=O)-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-SO_2-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-SO_2-NH-$ 、 $H_2N-SO_2-$ 、 $H_2N-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-HN-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2N-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $CF_3SO_3-$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル $-SO_3-$ 、フェニル、 $(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_2-C_9)$ ヘテロシクロアルキル、および $(C_2-C_9)$ ヘテロアリールからなる群から独立的に選択される1~3個の置換基置換されているいてもよく；前記 $R_3$  $(C_2-C_9)$ ヘテロシクロアルキル $-(CH_2)_n-$ 基の $(C_2-C_9)$ ヘテロシクロアルキル部分が、窒素、イオウ、酸素、 $>S(=O)$ 、 $>SO_2$ 、または $>NR^6$ から独立的に選択される1~3個のヘテロ原子を含んでよく、このとき前記 $(C_2-C_9)$ ヘテロシクロアルキル $-(CH_2)_n-$ 基の前記 $(C_2-C_9)$ ヘテロシクロアルキル部分における、さらなる結合を形成できる環炭素原子のいずれかが、水素、ハロ、CN、 $(C_1-C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$

135

アルコキシ、(C1-C6)アルコキシ(C1-C6)アルキル、HO-(C=O)-、(C1-C6)アルキル-O-(C=O)-、HO-(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-O-(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-(C=O)-O-、(C1-C6)アルキル-(C=O)-O-(C1-C6)アルキル、H(O=C)-、H(O=C)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル(O=C)-、(C1-C6)アルキル(O=C)-(C1-C6)アルキル、NO<sub>2</sub>、アミノ、(C1-C6)アルキルアミノ、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>アミノ、アミノ(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキルアミノ(C1-C6)アルキル、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>アミノ(C1-C6)アルキル、H<sub>2</sub>N-(C=O)-、(C1-C6)アルキル-NH-(C=O)-、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>N-(C=O)-、H<sub>2</sub>N(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-HN(C=O)-(C1-C6)アルキル、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>N-(C=O)-(C1-C6)アルキル、H(O=C)-NH-、(C1-C6)アルキル(C=O)-NH-、(C1-C6)アルキル(C=O)-[NH](C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル(C=O)-[N(C1-C6)アルキル](C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-S-、(C1-C6)アルキル-(S=O)-、(C1-C6)アルキル-SO<sub>2</sub>-、(C1-C6)アルキル-SO<sub>2</sub>-NH-、H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-、H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキルHN-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>-、(C1-C6)アルキル-SO<sub>3</sub>-、フェニル、(C3-C10)シクロアルキル、(C2-C9)ヘテロシクロアルキル、および(C2-C9)ヘテロアリーールからなる群から独立に選択される置換基で置換されていてもよく、好ましくは環1つ当たり1~3個の置換基であり、前記R<sup>3</sup>(C2-C9)ヘテロアリーール-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-基の(C2-C9)ヘテロアリーール部分が、窒素、イオウ、または酸素から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含んでよく、このとき前記(C2-C9)ヘテロアリーール-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-基の前記(C2-C9)ヘテロアリーール部分における、さらなる結合を形成できる環炭素原子のいずれかが、水素、ハロ、CN、(C1-C6)アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルコキシ、(C1-C6)アルコキシ(C1-C6)アルキル、HO-(C=O)-、(C1-C6)アルキル-O-(C=O)-、HO-(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-O-(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル、H(O=C)-、H(O=C)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル(O=C)-、(C1-C6)アルキル(O=C)-(C1-C6)アルキル、NO<sub>2</sub>、アミノ、(C1-C6)アルキルアミノ、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>アミノ、アミノ(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキルアミノ(C1-C6)アルキル、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>アミノ(C1-C6)アルキル、H<sub>2</sub>N-(C=O)-、(C1-C6)アルキル-NH-(C=O)-、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>N-(C=O)-、H<sub>2</sub>N(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-HN(C=O)-(C1-C6)アルキル、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>N-(C=O)-(C1-C6)アルキル、H(O=C)-NH-、(C1-C6)アルキル(C=O)-NH-、(C1-C6)アルキル(C=O)-[NH](C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル(C=O)-[N(C1-C6)アルキル](C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-S-、(C1-C6)アルキル-(S=O)-、(C1-C6)アルキル-SO<sub>2</sub>-、(C1-C6)アルキル-SO<sub>2</sub>-NH-、H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-、H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキルHN-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>-、(C1-C6)アルキル-SO<sub>3</sub>-、フェニル、(C3-C10)シクロアルキル、(C2-C9)ヘテロシクロアルキル、および(C2-C9)ヘテロアリーールからなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく、あるいは、R<sup>3</sup>とR<sup>3</sup>が結合している炭素とが一緒になって5~7員の炭素環式環を形成し、このとき前記5員炭素環式環の炭素原子のいずれかが、水素、ハロ、CN、(C1-C6)アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルコキシ、(C1-C6)アルコキシ(C1-C6)アルキル、HO-(C=O)-、(C1-C6)アルキル-O-(C=O)-、HO-(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-O-(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル、H(O=C)-、H(O=C)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル(O=C)-、(C1-C6)アルキル(O=C)-(C1-C6)アルキル、NO<sub>2</sub>、アミノ、(C1-C6)アルキルアミノ、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>アミノ、アミノ(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキルアミノ(C1-C6)アルキル、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>アミノ(C1-C6)アルキル、H<sub>2</sub>N-(C=O)-、(C1-C6)アルキル-NH-(C=O)-、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>N-(C=O)-、H<sub>2</sub>N(C=O)-(C1-C6)ア

136

-C6)アルキル、(C1-C6)アルキルHN-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>-、(C1-C6)アルキル-SO<sub>3</sub>-、フェニル、(C3-C10)シクロアルキル、(C2-C9)ヘテロシクロアルキル、および(C2-C9)ヘテロアリーールからなる群から独立に選択される置換基で置換されていてもよく、好ましくは環1つ当たり1~3個の置換基であり、前記R<sup>3</sup>アリーール-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-基の前記アリーール部分が、置換されていてもよいフェニルまたはナフチルであって、このとき前記のフェニルとナフチルが、水素、ハロ、CN、(C1-C6)アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルコキシ、(C1-C6)アルコキシ(C1-C6)アルキル、HO-(C=O)-、(C1-C6)アルキル-O-(C=O)-、HO-(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-O-(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル、H(O=C)-、H(O=C)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル(O=C)-、(C1-C6)アルキル(O=C)-(C1-C6)アルキル、NO<sub>2</sub>、アミノ、(C1-C6)アルキルアミノ、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>アミノ、アミノ(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキルアミノ(C1-C6)アルキル、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>アミノ(C1-C6)アルキル、H<sub>2</sub>N-(C=O)-、(C1-C6)アルキル-NH-(C=O)-、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>N-(C=O)-、H<sub>2</sub>N(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-HN(C=O)-(C1-C6)アルキル、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>N-(C=O)-(C1-C6)アルキル、H(O=C)-NH-、(C1-C6)アルキル(C=O)-NH-、(C1-C6)アルキル(C=O)-[NH](C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル(C=O)-[N(C1-C6)アルキル](C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-S-、(C1-C6)アルキル-(S=O)-、(C1-C6)アルキル-SO<sub>2</sub>-、(C1-C6)アルキル-SO<sub>2</sub>-NH-、H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-、H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキルHN-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>-、(C1-C6)アルキル-SO<sub>3</sub>-、フェニル、(C3-C10)シクロアルキル、(C2-C9)ヘテロシクロアルキル、および(C2-C9)ヘテロアリーールからなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく、あるいは、R<sup>3</sup>とR<sup>3</sup>が結合している炭素とが一緒になって5~7員の炭素環式環を形成し、このとき前記5員炭素環式環の炭素原子のいずれかが、水素、ハロ、CN、(C1-C6)アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルコキシ、(C1-C6)アルコキシ(C1-C6)アルキル、HO-(C=O)-、(C1-C6)アルキル-O-(C=O)-、HO-(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-O-(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル、H(O=C)-、H(O=C)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル(O=C)-、(C1-C6)アルキル(O=C)-(C1-C6)アルキル、NO<sub>2</sub>、アミノ、(C1-C6)アルキルアミノ、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>アミノ、アミノ(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキルアミノ(C1-C6)アルキル、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>アミノ(C1-C6)アルキル、H<sub>2</sub>N-(C=O)-、(C1-C6)アルキル-NH-(C=O)-、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>N-(C=O)-、H<sub>2</sub>N(C=O)-(C1-C6)ア

137

ルキル、(C1-C6)アルキル-HN(C=O)-(C1-C6)アルキル、  
 [(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>N-(C=O)-(C1-C6)アルキル、H(O=C)-  
 NH-(C1-C6)アルキル(C=O)-NH、(C1-C6)アルキル(C=O)-  
 -[NH](C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル(C=O)-[N(C1-C  
 6)アルキル](C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-S-、(C  
 1-C6)アルキル-(S=O)-、(C1-C6)アルキル-SO<sub>2</sub>-、(C1-  
 C6)アルキル-SO<sub>2</sub>-NH-、H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-、H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アル  
 キル、(C1-C6)アルキルHN-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、[(C1-  
 C6)アルキル]<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>-、(C1-C  
 6)アルキル-SO<sub>3</sub>-、フェニル、(C3-C10)シクロアルキ  
 ル、(C2-C9)ヘテロシクロアルキル、および(C2-C9)ヘテ  
 ロアリールからなる群から選択される置換基で置換され  
 てもよく、このとき前記5~7員の炭素環式環の炭素  
 -炭素結合の1つが、置換されていてもよいフェニル環に  
 縮合していてもよく、このとき前記置換基は、水素、ハ  
 ロ、CN、(C1-C6)アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C1  
 -C6)アルキル、(C1-C6)アルコキシ、(C1-C6)アルコキシ  
 (C1-C6)アルキル、HO-(C=O)-、(C1-C6)アルキル-O-(C=  
 O)-、HO-(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-O-  
 (C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-(C=O)-O-、  
 (C1-C6)アルキル-(C=O)-O-(C1-C6)アルキル、H(O=C)-、  
 H(O=C)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル(O=C)-、(C1  
 -C6)アルキル(O=C)-(C1-C6)アルキル、NO<sub>2</sub>、アミノ、(C  
 1-C6)アルキルアミノ、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>アミノ、ア  
 ミノ(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキルアミノ(C1-C6)  
 アルキル、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>アミノ(C1-C6)アルキ  
 ル、H<sub>2</sub>N-(C=O)-、(C1-C6)アルキル-NH-(C=O)-、[(C1-  
 C6)アルキル]<sub>2</sub>N-(C=O)-、H<sub>2</sub>N(C=O)-(C1-C6)アルキル、  
 (C1-C6)アルキル-HN(C=O)-(C1-C6)アルキル、[(C1-C6)  
 アルキル]<sub>2</sub>N-(C=O)-(C1-C6)アルキル、H(O=C)-NH-、(C1  
 -C6)アルキル(C=O)-NH、(C1-C6)アルキル(C=O)-[NH](C1  
 -C6)アルキル、(C1-C6)アルキル(C=O)-[N(C1-C6)アルキ  
 ル](C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-S-、(C1-C6)アル  
 キル-(S=O)-、(C1-C6)アルキル-SO<sub>2</sub>-、(C1-C6)アルキ  
 ル-SO<sub>2</sub>-NH-、H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-、H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、(C1  
 -C6)アルキルHN-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、[(C1-C6)アルキ  
 ル]<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>-、(C1-C6)アルキ  
 ル-SO<sub>3</sub>-、フェニル、(C3-C10)シクロアルキル、(C2-C9)  
 ヘテロシクロアルキル、および(C2-C9)ヘテロアリール  
 から独立に選択することができ、R<sub>4</sub>は、水素、(C1-C6)  
 アルキル、ヒドロキシ、(C1-C6)アルコキシ、ヒドロキ  
 シ(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルコキシ(C=O)-、(C3-C  
 10)シクロアルキル-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-、(C2-C9)ヘテロシクロアル  
 キル-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-、(C2-C9)ヘテロアリール-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-、フェ  
 ニル-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-、またはナフチル-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-であって、この  
 とき前記(C2-C9)ヘテロシクロアルキル基、(C2-C9)ヘテ  
 ロアリール基、フェニル基、およびナフチル基が、水  
 素、ハロ、シアノ、(C1-C6)アルキル、ヒドロキシ、ヒ  
 ドロキシ(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルコキシ、(C1-  
 C6)アルコキシ(C1-C6)アルキル、HO-(C=O)-、(C1-C6)ア

138

ルキル-O-(C=O)-、HO-(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)  
 アルキル-O-(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-  
 (C=O)-O-、(C1-C6)アルキル-(C=O)-O-(C1-C6)アルキ  
 ル、H(O=C)-、H(O=C)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキ  
 ル(O=C)-、(C1-C6)アルキル(O=C)-(C1-C6)アルキル、NO  
 2、アミノ、(C1-C6)アルキルアミノ、[(C1-C6)アルキ  
 ル]<sub>2</sub>アミノ、アミノ(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル  
 アミノ(C1-C6)アルキル、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>アミノ(C1  
 -C6)アルキル、H<sub>2</sub>N-(C=O)-、(C1-C6)アルキル-NH-(C=O)-  
 -、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>N-(C=O)-、H<sub>2</sub>N(C=O)-(C1-C6)アル  
 キル、(C1-C6)アルキル-HN(C=O)-(C1-C6)アルキル、  
 [(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>N-(C=O)-(C1-C6)アルキル、H(O=C)-  
 NH-、(C1-C6)アルキル(C=O)-NH、(C1-C6)アルキル(C=O)-  
 -[NH](C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル(C=O)-[N(C1-C  
 6)アルキル](C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-S-、(C  
 1-C6)アルキル-(S=O)-、(C1-C6)アルキル-SO<sub>2</sub>-、(C1-  
 C6)アルキル-SO<sub>2</sub>-NH-、H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-、H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アル  
 キル、(C1-C6)アルキルHN-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、[(C1-  
 C6)アルキル]<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>-、(C1-C  
 6)アルキル-SO<sub>3</sub>-、フェニル、(C3-C10)シクロアルキ  
 ル、(C2-C9)ヘテロシクロアルキル、および(C2-C9)ヘテ  
 ロアリールからなる群から選択される1個または2個の  
 置換基で置換されていてもよく、R<sub>5</sub>は、水素、(C1-C6)アル  
 キル、またはアミノであるか、あるいはR<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>が、そ  
 れらが結合している窒素原子と一緒にあって、水素、ハ  
 ロ、シアノ、(C1-C6)アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキ  
 シ(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルコキシ、(C1-C6)アル  
 コキシ(C1-C6)アルキル、HO-(C=O)-、(C1-C6)アルキル-  
 O-(C=O)-、HO-(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキ  
 ル-O-(C=O)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-(C=O)-  
 O-、(C1-C6)アルキル-(C=O)-O-(C1-C6)アルキル、H(O=  
 C)-、H(O=C)-(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル(O=C)-  
 -、(C1-C6)アルキル(O=C)-(C1-C6)アルキル、NO<sub>2</sub>、アミ  
 ノ、(C1-C6)アルキルアミノ、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>アミ  
 ノ、アミノ(C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキルアミノ(C  
 1-C6)アルキル、[(C1-C6)アルキル]<sub>2</sub>アミノ(C1-C6)アル  
 キル、H<sub>2</sub>N-(C=O)-、(C1-C6)アルキル-NH-(C=O)-、[(C1-  
 C6)アルキル]<sub>2</sub>N-(C=O)-、H<sub>2</sub>N(C=O)-(C1-C6)アルキル、  
 (C1-C6)アルキル-HN(C=O)-(C1-C6)アルキル、[(C1-C6)  
 アルキル]<sub>2</sub>N-(C=O)-(C1-C6)アルキル、H(O=C)-NH-、(C1  
 -C6)アルキル(C=O)-NH、(C1-C6)アルキル(C=O)-[NH](C1  
 -C6)アルキル、(C1-C6)アルキル(C=O)-[N(C1-C6)アルキ  
 ル](C1-C6)アルキル、(C1-C6)アルキル-S-、(C1-C6)アル  
 キル-(S=O)-、(C1-C6)アルキル-SO<sub>2</sub>-、(C1-C6)アルキ  
 ル-SO<sub>2</sub>-NH-、H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-、H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、(C1  
 -C6)アルキルHN-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、[(C1-C6)アルキ  
 ル]<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)アルキル、CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>-、(C1-C6)アルキ  
 ル-SO<sub>3</sub>-、フェニル、(C3-C10)シクロアルキル、(C2-C9)  
 ヘテロシクロアルキル、および(C2-C9)ヘテロアリール  
 からなる群から選択される1個または2個の置換基で置



139

換されていてもよい(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル基を形成し;R<sup>6</sup>は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ(C=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-(SO<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アリールオキシ-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アリールオキシ(C=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, または(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アリール-(SO<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-であり;gは0~4の整数であり;mは0~4の整数であり;nは0~6の整数であり;但し、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>の一方が水素であり、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>の他方が(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであり、R<sup>2</sup>が(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)シクロアルキルまたはイソプロピルであり、そしてR<sup>3</sup>が(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、フェニル、メチルビニル、ジメチルビニル、ハロビニル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、またはアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルであるとき、R<sup>1</sup>は、インドール-5-イル、6-アザインドール-2-イル、2,3-ジクロロ-ピロール-5-イル、4-ヒドロキシキノリン-3-イル、2-ヒドロキシキノキサリン-3-イル、6-アザインドリン-3-イル、置換されていてもよいインドール-2-イル、または置換されていてもよいインドール-3-イル以外でなければならない]を有するジヒドロキシヘキサ酸誘導体、およびこのような化合物の医薬用として許容しうる塩からなる。

【0257】特に明記しない限り、本明細書にて言及しているアルキル基とアルケニル基、および本明細書にて言及している他の基(たとえばアルコキシ基)のアルキル部分は、直鎖でも枝分かれ鎖でもよく、さらに環状(たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチル)であってもよく、また環状部分を含んでいてもよい。このようなアルキル基とアルコキシ基は、1個、2個、または3個のハロゲン原子および/またはヒドロキシ(好ましくはフッ素原子)で置換されていてもよい。

【0258】特に明記しない限り、“ハロゲン”は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を含む。本明細書で使用する“(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)シクロアルキル”は、0レベル~2レベルの不飽和を含んだシクロアルキル基(たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、1,3-シクロヘキサジエン、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、ビシクロ[3.2.1]オクタン、およびノルボルナニルなど)を表わしている。

【0259】本明細書で使用する“(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル”は、ピロリジニル、テトラヒドロフランニル、ジヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、チオピラニル、アジリジニル、オキシラニル、メチレンジオキシル、クロメニル、イソオキサゾリジニル、1,3-オキサゾリジン-3-イル、イソチアゾリジニル、1,3-チアゾリジン-3-イル、1,2-ピラゾリジン-2-イル、1,3-ピラゾリジン-1-イル、ピペリジニル、チオモルホリニル、1,2-テトラヒドロチアジン-2-イル、1,3-テトラヒドロチアジン-3-イル、テトラヒドロチアジアジニル、モルホリニル、1,2-テトラヒドロジアジン-2-

140

イル、1,3-テトラヒドロジアジン-1-イル、テトラヒドロアゼビニル、ピペラジニル、およびクロマニルなどを表わしている。当業者であれば容易にわかることであるが、前記(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル環の連結は、炭素またはsp<sup>3</sup>混成窒素ヘテロ原子を介してなされている。

【0260】本明細書で使用している“(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)ヘテロアリールは、”フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、1,3,5-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,3,5-チアジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、1,2,4-トリアジニル、1,2,3-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、シンノリニル、プテリジニル(pteridiny)l、プリニル、6,7-ジヒドロ-5H-[1]ピリジニル、ベンゾ[b]チオフェニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-3-イル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、インドリル、インドリジニル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、およびベンゾオキサジニルなどを表わしている。当業者であれば容易にわかることであるが、前記(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル環の連結は、炭素またはsp<sup>3</sup>混成窒素ヘテロ原子を介してなされている。

【0261】本明細書で使用している“アリール”は、フェニルまたはナフチルを表わしている。“保護アミン”および“保護アミノ”は、水素原子の1つが保護基(P)で置き換えられているアミノ基を表わしている。アミンの保護に対してはいかなる適切な保護基も使用することができる。適切な保護基としては、カルボベンジルオキシ、t-ブトキシカルボニル(BOC)、または9-フルオレニル-メチレンオキシカルボニルなどがある。

【0262】式CCR1-1の化合物と前記化合物の製造法が、本発明の譲受人に譲渡された米国特許出願第09/380,269号(1998年2月5日付出版)、米国特許出願第09/403,218号(1999年1月18日付出版)、PCT公開番号W098/38167、およびPCT公開番号W099/40061に開示されている(これら全ての特許文献の全開示内容を参照により本明細書に含める)。

【0263】好ましい実施態様においては、CCR1阻害剤は、式CCR1-1の下記化合物の1つから選択される:キノキサリン-2-カルボン酸4(R)-カルバモイル-1(S)-(3-クロロ-ベンジル)-2(S), 7-ジヒドロキシ-7-メチル-オクチル]-アミド; 7,8-ジフルオロ-キノリン-3-カルボン酸(1(S)-ベンジル-4(R)-カルバモイル-2(S), 7-ジヒドロキシ

10

20

30

40

50

141

-7-メチル-オクチル)-アミド; 6, 7, 8-トリフルオロ-キノリン-3-カルボン酸(1(S)-ベンジル-4(R)-カルバモイル-2(S), 7-ジヒドロキシ-7-メチル-オクチル)-アミド; キノキサリン-2-カルボン酸[4(R)-カルバモイル-1(S)-(3-フルオロ-ベンジル)-2(S), 7-ジヒドロキシ-7-メチル-オクチル]-アミド; キノキサリン-2-カルボン酸(1(S)-ベンジル-2(S), 7-ジヒドロキシ-4(R)-ヒドロキシカルバモイル-7-メチル-オクチル)-アミド; キノキサリン-2-カルボン酸[4(R)-カルバモイル-1(S)-(2-クロロ-ベンジル)-2(S), 7-ジヒドロキシ-7-メチル-オクチル]-アミド; キノキサリン-2-カルボン酸[1(S)-(2-フルオロ-ベンジル)-2(S), 7-ジヒドロキシ-4(R)-ヒドロキシカルバモイル-7-メチル-オクチル]-アミド; キノキサリン-2-カルボン酸[4(R)-カルバモイル-1(S)-(2-フルオロ-ベンジル)-2(S), 7-ジヒドロキシ-7-メチル-オクチル]-アミド; キノキサリン-2-カルボン酸[1(S)-(3, 4-ジフルオロ-ベンジル)-2(S), 7-ジヒドロキシ-4(R)-ヒドロキシカルバモイル-7-メチル-オクチル]-アミド; キノキサリン-2-カルボン酸[4(R)-カルバモイル-1(S)-(3, 4-ジフルオロ-ベンジル)-2(S), 7-ジヒドロキシ-7-メチル-オクチル]-アミド; キノキサリン-2-カルボン酸(4(R)-カルバモイル-2(S), 7-ジヒドロキシ-7-メチル-1(S)-ナフタレン-1-イルメチル-オクチル)-アミド; 7, 8-ジフルオロ-キノリン-3-カルボン酸(1(S)-ベンジル-2(S)-ヒドロキシ-7-メチル-4(R)-メチルカルバモイル-オクチル)-アミド; 8-フルオロ-キノリン-3-カルボン酸(1(S)-ベンジル-2(S)-ヒドロキシ-7-メチル-4(R)-メチルカルバモイル-オクチル)-アミド; キノキサリン-2-カルボン酸[4(R)-カルバモイル-7-フルオロ-1-(3(S)-フルオロ-ベンジル)-2(S)-ヒドロキシ-7-メチル-オクチル]-アミド; キノキサリン-2-カルボン酸[4(R)-カルバモイル-1-(2(S)-フルオロ-ベンジル)-2(S)-ヒドロキシ-7-メチル-オクチル]-アミド; キノキサリン-2-カルボン酸[1(S)-ベンジル-4(S)-カルバモイル-4(S)-(2, 6-ジメチル-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-2(S)-ヒドロキシ-ブチル]-アミド; キノキサリン-2-カルボン酸(1(S)-ベンジル-4(R)-カルバモイル-7-フルオロ-2(S)-ヒドロキシ-7-メチル-オクチル)-アミド; キノキサリン-2-カルボン酸(1(S)-ベンジル-5-シクロヘキシル-2(S)-ヒドロキシ-4(R)-メチルカルバモイル-ペンチル)-アミド; キノキサリン-2-カルボン酸(1(S)-シクロヘキシルメチル-2(S)-ヒドロキシ-7-メチル-4(R)-メチルカルバモイル-オクチル)-アミド; キノキサリン-2-カルボン酸[1(S)-ベンジル-2(S)-ヒドロキシ-4(S)-ヒドロキシカルバモイル-4-(1-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキシル)-ブチル]-アミド; キノキサリン-2-カルボン酸[1(S)-ベンジル-4(S)-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-2(S)-ヒドロキシ-4-ヒドロキシカルバモイル-ブチル]-アミド; キノキサリン-2-カルボン酸[1(S)-ベンジル-4(S)-カルバモイル-4(S)-(4, 4-ジフルオロ-シクロヘキシル)-2(S)-ヒドロキシ-ブチル]-アミド; キノキサリン-3-カル

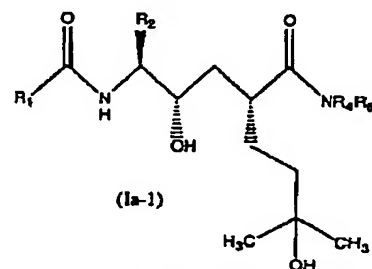
142

ボン酸(1(S)-ベンジル-4(S)-カルバモイル-4-シクロヘキシル-2(S)-ヒドロキシ-ブチル)-アミド; キノキサリン-2-カルボン酸(4(R)-カルバモイル-2(S)-ヒドロキシ-7-メチル-1(S)-チオフェン-2-イルメチル-オクチル)-アミド; キノキサリン-2-カルボン酸(1(S)-ベンジル-4(R)-カルバモイル-7-クロロ-2(S)-ヒドロキシ-オクト-6-エニル)-アミド; キノキサリン-2-カルボン酸(1(S)-ベンジル-4(R)-カルバモイル-2(S)-ヒドロキシ-5-フェニル-ペンチル)-アミド; N-1(S)-ベンジル-4(R)-カルバモイル-7-フルオロ-2(S)-ヒドロキシ-7-メチル-オクチル)-5, 6-ジクロロ-ニコチンアミド; キノキサリン-2-カルボン酸(4(R)-カルバモイル-2(S)-ヒドロキシ-7-メチル-1(S)-チアゾール-4(R)-イルメチル-オクチル)-アミド; ベンゾチアゾール-2-カルボン酸(1(S)-ベンジル-4(R)-カルバモイル-7-フルオロ-2(S)-ヒドロキシ-7-メチル-オクチル)-アミド; およびベンゾフラン-2-カルボン酸(1(S)-ベンジル-4(R)-カルバモイル-7-フルオロ-2(S)-ヒドロキシ-7-メチル-オクチル)-アミド。

【0264】他の好ましい実施態様においては、CCR1化合物は式1a-1

【0265】

【化66】



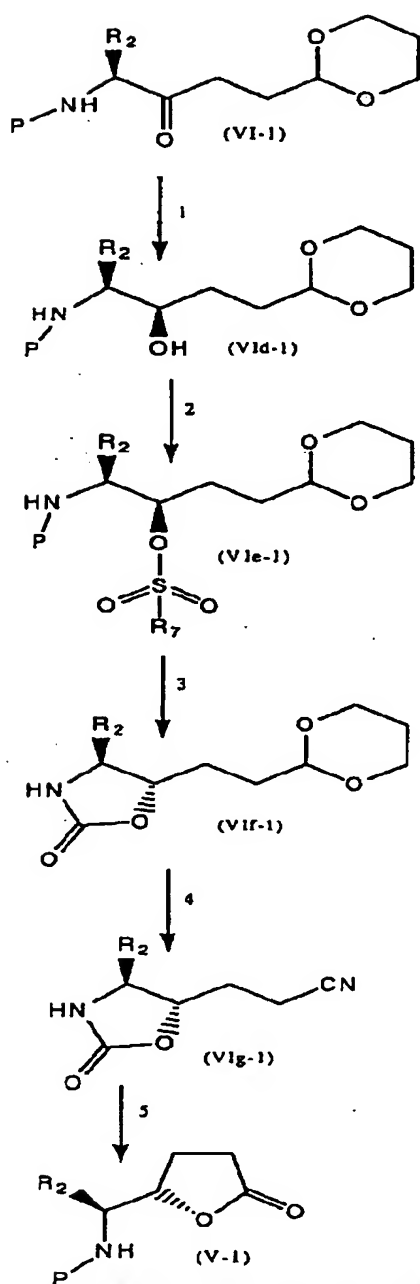
【0266】(式中、置換基は前記にて定義した通りである)を有する。化合物1a-1を製造する好ましい方法においては、反応が反応経路1に従って開始される。本明細書に記載の方法において、置換基はCCR1-Iに関して定義した通りであり、また以下に記載する通りである: R7はヒドロキシ、(C1-C6)アルキル、またはフェニルであって、このとき前記フェニル基は、非置換であっても、あるいは1個、2個、もしくは3個の(C1-C6)アルキル基、ヒドロキシ基、またはハロゲン基で置換されていてもよく; R8は水素またはハロゲンであり; R9は、フェニル、ナフチル、(C3-C10)シクロアルキル、(C1-C6)アルキル、または(C2-C9)ヘテロアリールであって、このとき前記フェニル基、ナフチル基、(C3-C10)シクロアルキル基、または(C2-C9)ヘテロアリール基のそれぞれは、非置換であっても、あるいはハロゲン、シアノ、および(C1-C6)アルキルからなる群から独立的に選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で置換されていてもよく; Pは保護基であり; Xはヒドロキシまたはハロゲンであり; そしてqは0、1、2、3、または4である。

【0267】

【化67】

143

## 反応経路1



【0268】反応経路1の工程1においては、式(VI-1)の化合物を加熱条件下で還元して式(VI d-1)の化合物を形成させる。1つの実施態様においては、還元剤はアルミニウムトリイソプロポキシドとイソプロパノールである。温度は室温より高く保持するのが好ましく、約60°C～約82°Cに保持するのがさらに好ましい。生成物であるアルコール化合物は、反応混合物を室温に冷却し、さらなるイソプロパノールで希釈し、そして結晶質物質を採取することによって、あるいは反応混合物を室温に冷却し、1NのHClと水を加え、そして結晶質物質を採取する

144

ことによって単離することができる。

【0269】反応経路1の工程2は、式R7-SO<sub>2</sub>-Xの化合物と式(VI d-1)の化合物とを塩基の存在下で反応させて式(VI e-1)の化合物を形成させることを含む。ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン(N-methylmorpholine)、およびジイソプロピルエチルアミン(diisopropylethylamine)を含めたいかなるアミン塩基も適切である。1つの実施態様においては、R7-SO<sub>2</sub>-R<sub>8</sub>は、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、硫酸、または塩化メタンスルホン酸である。他の実施態様においては、ヒドロキシジオキサン(VI d-1)のジオキサンオキサゾリジノン(VI e-1)への転化は、ヒドロキシジオキサン(VI d-1)を、テトラヒドロフラン溶液中にて塩化メタンスルホン酸とトリエチルアミンで処理し、次いで混合物を加熱して、その場で形成されたメシラートのオキサゾリジノンへの環化を起こさせることによって達成することができる。

【0270】反応経路1の工程3においては、式(VI e-1)の化合物を加熱することによって式(VI f-1)の化合物を形成することができる。化合物VI e-1をピリジンやN-メチルイミダゾール等の溶媒中に溶解し、混合物を約50°C～約100°C(好ましくは約80°C)の温度で数時間加熱することによって反応が進行する。酢酸エチル等の有機溶媒中に抽出し、この溶液を水性酸で抽出することによりアミン溶媒を除去することによって、メシラート(VI f-1)を回収することができる。

【0271】反応経路1の工程4は、塩酸ヒドロキシルアミンと式R7-SO<sub>2</sub>-Xの化合物と式(VI f-1)の化合物とを反応させて式(VI g-1)の化合物を形成することを示している。ある実施態様においては、R7-SO<sub>2</sub>-Xは、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、硫酸、または塩化メタンスルホン酸である。本反応はメタノール等の溶媒中で行うことができる。ある実施態様においては、本反応は、メタノール中にてp-トルエンスルホン酸の存在下で8～24時間還流して行う。得られるニトリルオキサゾリジノンは少量の対応するエチルエステルを含有するが、これは次の工程において所望するラクトンに転化されるので除去はしない。

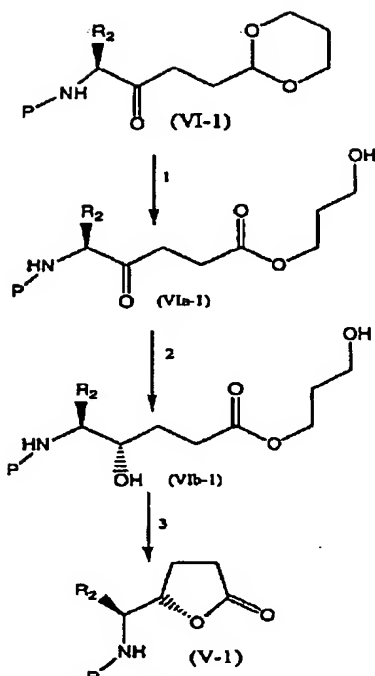
【0272】反応経路1の工程5は、a) 塩基の存在下にて式(VI g-1)の化合物を水溶液で加水分解すること、b) このようにして形成される化合物のアミン基を保護すること、およびc) このようにして形成される化合物を熱と酸触媒で環化させること、を含む。ある実施態様では、化合物VI g-1を水酸化ナトリウムで加水分解する。pHを約10に調節し、テトラヒドロフランとBOCジカーボネートを加える。これにより保護ヒドロキシ酸が得られ、これを10%酢酸とトルエン中で加熱して保護アミンラクトン(V-1)を得ることができる。

【0273】式(V-1)の化合物はさらに、反応経路2にしたがって製造することもできる。

145

【0274】  
【化68】

反応経路2



【0275】反応経路2の工程1においては、式(VI-1)の化合物とオゾンとを反応させて式(VIa-1)の化合物を得る。化合物VI-1を溶媒(たとえば酢酸エチル)中に溶解し、出発物質であるジオキサンケトンが実質的に反応するまで、オゾン、室温未満の温度で(好ましくは約-15°C)吹き込み導入する。溶液中に窒素をバブリングすることによって過剰のオゾン除去することができる。亜硫酸水素ナトリウム水溶液で処理してヒドロペルオキシドを除去した後に、粗製ケトンエステル混合物単離することができる。

【0276】これとは別に、反応経路2の工程1では、式(VIa-1)の化合物は、式(VI-1)の化合物と次亜塩素酸とを反応させることによって形成することができる。このような酸化反応は一般に、化合物VIa-1のほかに、化合物VIa-1の塩素化形物質を副生物として生成する。この酸化反応は、化合物VI-1を溶媒(たとえば酢酸および/またはアセトン)に溶解してミキシングし、本混合物を低温(好ましくは約0°C以下)に保持しつつ次亜塩素酸ナトリウムを加えることによって行う。

【0277】化合物VIa-1の塩素化形物質(副生物)を式V-1の化合物に転化するための1つの方法として、次亜塩素酸酸化反応から形成される化合物を、所望により、触媒の存在下にて水素と反応させることによって水素化することができる。この水素化は、次亜塩素酸酸化反応からの生成物をテトラヒドロフランと水との溶媒系中に導入すること、次いでPd/C触媒を加えることを含んでよ

146

い。この混合物を、大気圧より高い圧力および周囲温度より高い温度で水素にて処理する。ある実施態様では、圧力は約80ポンド/in<sup>2</sup>であり、反応が実質的に完了するまで、温度を約60°C~約70°Cに保持する。

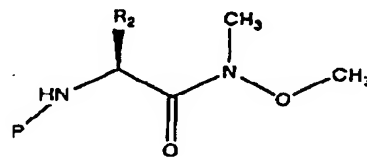
【0278】反応経路2の工程2においては、式(VIa-1)の化合物とシリル化剤(silylating agent)とを反応させ、そしてこのようにして形成される化合物と還元剤とを反応させることによって、式(VIb-1)の化合物を形成することができる。ある実施態様においては、還元剤はN-セレクトリド(N-selectride)である。他の実施態様においては、シリル化剤は1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザンである。この還元反応は、約0°C以下(好ましくは約-20°C以下、さらに好ましくは約-50°C以下)の温度で行う。さらに、還元剤はやや過剰に存在してよい。

【0279】反応経路2の工程3においては、酸触媒(たとえば酢酸)の存在下にて式(VIb-1)の化合物を加熱することによって式(V-1)の化合物が形成される。ある実施態様においては、化合物VIb-1を混合溶媒(たとえば、トルエンと10%酢酸)中に溶解して8~16時間還流することによって環化反応が行われる。これにより、最終処理後に、所望のラクトンが結晶質固体として得られる。

【0280】式(VI-1)の化合物を製造する1つの方法は、式(VII-1)

【0281】

【化69】



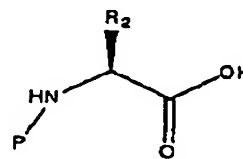
(VII-1)

【0282】の化合物とマグネシウムとを含んだ混合物に2-(2-プロモ-エチル)-[1,3]ジオキサンを加えることによってその場で形成されるグリニャール試剤と、式(VII-1)の化合物とを反応させることによるものである。ある実施態様においては、前記混合物が、塩化メチルマグネシウムおよび/または臭化メチルマグネシウムを溶媒中にさらに含む。反応から生じる発熱は、臭化物の添加速度を調節することによって制御することができる。

【0283】式(VII-1)の化合物は、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩と式(VIII-1)

【0284】

【化70】



(VIII-1)

【0285】の化合物とをカップリングすることによ

147

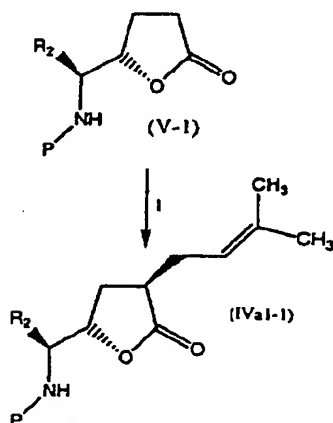
て形成することができる。このカップリング反応は混合無水物法によって行うことができる。1つの混合無水物法においては、化合物VII-1と塩化メチレンとを混合し、N-メチルモルホリンを加え、次いでクロロギ酸イソブチルを加える。別個の混合物として、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩のスラリーをN-メチルモルホリンで処理する。これらの2つの混合物を合わせて反応させ、次いでクエン酸水溶液でクエンチする。この方法は、約20℃以下の温度で操作するのが好ましく、約0℃以下の温度で操作するのがさらに好ましい。

【0286】式(V-1)の化合物を使用して、反応経路3にしたがって式(IVa1-1)の化合物を製造することができる。

【0287】

【化71】

## 反応経路3



【0288】反応経路3の工程1においては、塩基の存在下にて4-ハロ-2-メチル-2-ブテンと式(V-1)の化合物とを反応させることによって、式(IVa1-1)の化合物を形成することができる。代表的な塩基としては、リチウムジアルキルアミド(たとえば、リチウムN-イソプロピル-N-シクロヘキシルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、およびリチウムジイソプロピルアミドなど)および水素化カリウムなどがある。適切な溶媒としては、エーテル(たとえばテトラヒドロフラン、グライム、またはジオキサン)、ベンゼン、またはトルエン等の非プロトン性極性溶媒があり、好ましいのはテトラヒドロフランである。上記の反応は、約-78℃~約0℃(好ましくは約-78℃)の温度で行う。ある実施態様では、ラクトン(V-1)のアルキル化は、ラクトン(V-1)とリチウムビス(トリメチルシリル)アミドおよび臭化ジメチルアルルとを、約-78℃~約-50℃の温度で反応させることによって達成することができる。反応時間は数時間の範囲である。ジメチルイミダゾリジノン等の添加物質が存在する場合、反応は数分で完了することがある。

【0289】式(IVa1-1)の化合物を使用して、反応経路4にしたがって式(Ia-1)の化合物を製造することができ

148

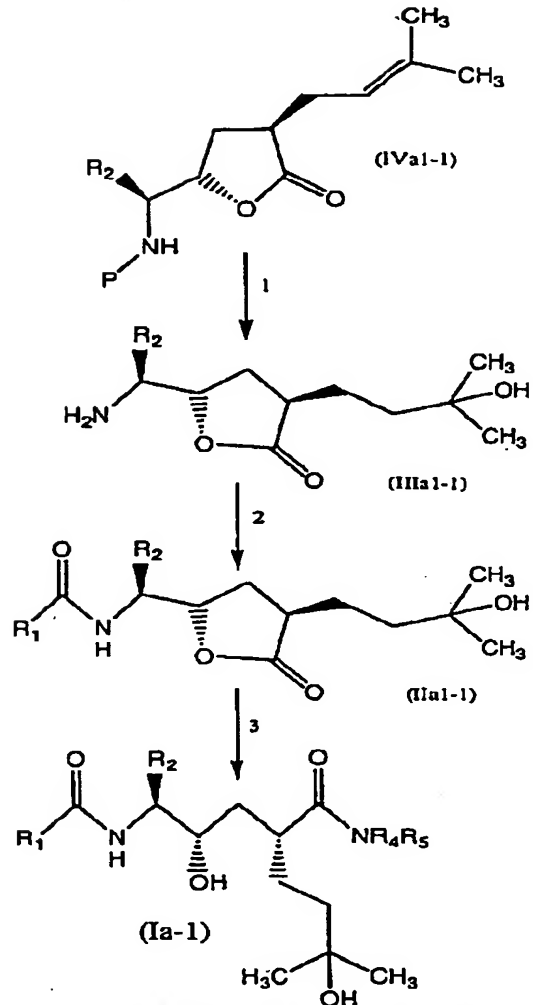
る。

【0290】

【化72】

## 反応経路4

10



30

40

50

【0291】反応経路4の工程1においては、式(IVa1-1)の化合物とリン酸とを反応させることによって式(IIla1-1)の化合物が形成される。この反応は、非アルコール性溶媒等の適切な溶媒中で行うのが好ましい。2つの好ましい溶媒はテトラヒドロフランとジクロロエタンである。この反応は、いかなる適切な温度(好ましくは約-25℃~約120℃、さらに好ましくは約15℃~約40℃)でも行うことができる。反応時間は、温度、バッチサイズ、量、および他のファクターに依存するが、一般には約2時間~約14時間である。

【0292】反応経路4の工程2は、式R1-CO-Xを有する化合物と化合物IIla1-1とをカップリングして式(IIa1-1)の化合物を形成することを示している。このカップリング反応は、一般には約-30℃~約80℃の温度で行われ、好ましくは約0℃~約25℃の温度で行われる。このカップリング反応は、酸官能価を活性化化するカップリン

149

グ試剤を使用して行うことができる。代表的なカップリング試剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド/ヒドロキシベンゾトリアゾール(DCC/HBT)、N-3-ジメチルアミノプロピル-N'-エチルカルボジイミド(EDC/HBT)、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、カルボニルジイミダゾール(CDI)、およびジエチルホスホリルシアニドなどがある。カップリング反応は不活性溶媒(好ましくは、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、またはN,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒)中にて行う。好ましい溶媒の1つはテトラヒドロフランである。ある実施態様では、無水テトラヒドロフラン中にてキノキサリン酸(quinoxaline acid)とCDIとを混合し、これを加熱してアシルイミダゾールを得る。このアシルイミダゾールに室温にて化合物IIa1-1を加えて化合物IIa1-1を形成させる。

【0293】反応経路4の工程3は、式NHR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>を有するアミンと式IIa1-1の化合物とを反応させて式(Ia-1)の化合物を形成させることを含む。ある実施態様においては、アミンはアンモニアであり、有機溶媒中にて無水であるか、あるいは水酸化アンモニウムの水溶液として、約-10℃~約35℃の温度にて(好ましくは約30℃にて)極性溶媒に加えられる。適切な溶媒としては、メタノール、エタノール、またはブタノール等のアルコール; テトラヒドロフラン、グライム、またはジオキサン等のエーテル; あるいはこれらの混合物(水性混合物を含む); がある。溶媒はメタノールであるのが好ましい。ある実施態様においては、アンモニアガスで飽和したメタノール中に化合物IIa1-1を溶解する。他の実施態様においては、化合物IIa1-1のメタノール溶液を、室温にて水酸化アンモニウムのテトラヒドロフラン溶液で処理する。

【0294】反応経路5は、式IVa1-1の化合物から式Ia-1の化合物を形成するための代替法を示している。

【0295】

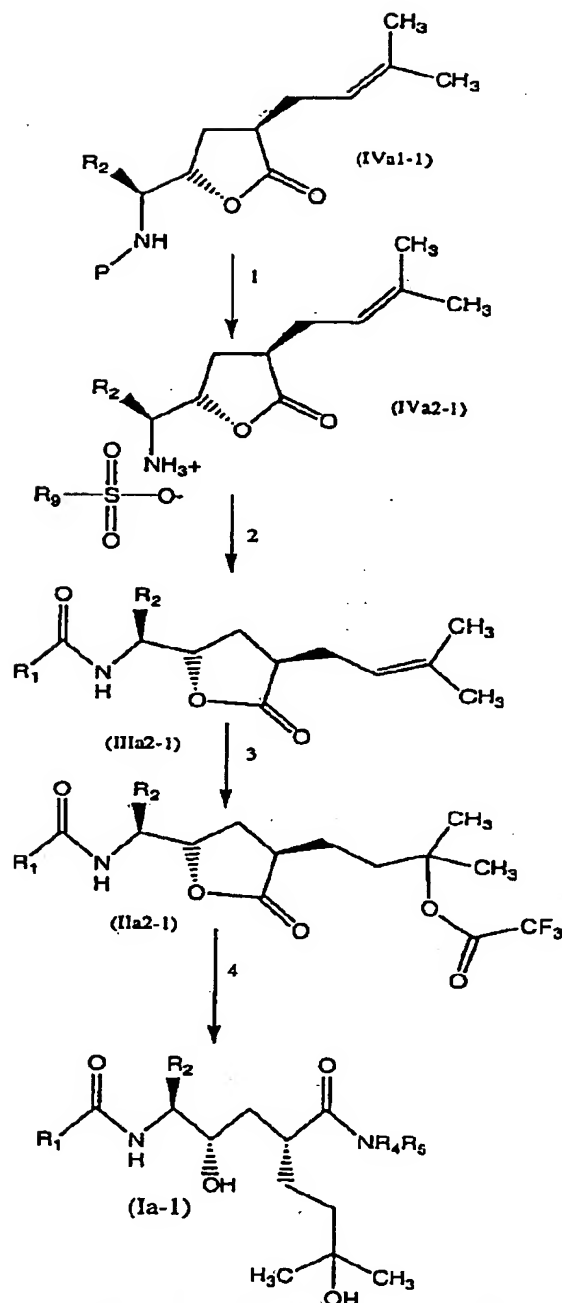
【化73】

150  
反応経路5

10

20

30



【0296】反応経路5の工程1においては、式(IVa1-1)の化合物と式R<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-Xの化合物とを反応させて、式(IVa2-1)の化合物を形成させる。酸性条件でのいかなる適切な脱保護反応も行うことができる。1つの例では、過剰のp-トルエンスルホン酸水和物を酢酸エチル中に溶解して得た溶液を、室温にて化合物IVa1-1に導入する。適切な溶媒としては、酢酸エチル、アルコール類、テトラヒドロフラン、およびこれらの混合物がある。本反応は周囲温度以上の温度にて進行する。本反応は通常、2~12時間以内に実質的に完了する。こうして得られる化合物

151

IVa2-1を結晶化させ、反応混合物から分離し、高温の酢酸エチルからの再結晶によって不純物を除去して精製することができる。

【0297】反応経路5の工程2においては、式R1-CO-Xの化合物と化合物IVa2-1とをカップリングさせて式(IIIa2-1)の化合物を形成することができる。カップリング反応は通常、約-30℃～約80℃(好ましくは約0℃～約25℃)の温度で行う。カップリング反応は、酸官能価を活性化するカップリング試剤を使用して行うことができる。代表的なカップリング試剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド/ヒドロキシベンゾトリアゾール(DC C/HBT)、N-3-ジメチルアミノプロピル-N'-エチルカルボジイミド(EDC/HBT)、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、カルボニルジイミダゾール(CDI)/ジメチルアミノピリジン(DMAP)、およびジエチルホスホリルシアニドなどがある。カップリング反応は不活性溶媒(好ましくは、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、またはN,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒)中にて行う。好ましい溶媒の1つは塩化メチレンである。ある実施態様では、キノキサリン酸を、塩化メチレン、塩化オキサリル、および触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドと混合して酸塩化物錯体を形成させる。この酸塩化物錯体に化合物IVa2-1を加え、次いでトリエチルアミンを約0℃～約25℃の温度にて加えて化合物IIIa2-1を形成させる。

【0298】反応経路5の工程3は、化合物IIIa2-1とトリフルオロ酢酸とを反応させて式(IIIa2-1)の化合物を生成させることを含む。ある実施態様では、トリフルオロ酢酸による水和を室温にて塩化メチレン溶液で行う。この水和は、室温にて完了するのに数時間かかる。反応溶液に触媒量の硫酸を加えて、反応速度を高めることができる。

【0299】反応経路5の工程4は、式NHR4R5のアミンと式IIIa2-1の化合物とを反応させて式(IIa-1)の化合物を形成させることを含む。ある実施態様においては、アミンはアンモニアであり、有機溶媒中にて無水であるか、あるいは水酸化アンモニウムの水溶液として、約-10℃～約35℃の温度にて(好ましくは約30℃にて)極性溶媒に加えられる。適切な溶媒としては、メタノール、エタノール、またはブタノール等のアルコール；テトラヒドロフラン、グライム、またはジオキサン等のエーテル；あるいはこれらの混合物(水性混合物を含む)；がある。溶媒はメタノールであるのが好ましい。ある実施態様においては、アンモニアガスで飽和したメタノール中に化合物IIIa2-1を溶解する。他の実施態様においては、化合物IIIa2-1のメタノール溶液を、室温にて水酸化アンモニウムのテトラヒドロフラン溶液で処理する。

【0300】本発明において有用な特定の薬物群(特に、薬物がナノ粒子形である場合)は、ダナゾール、5α,17α-1'-(methylsulfonyl)-1'H-pregn-20-yno-[3,2-

152

c]-pyrazol-17-ol、ピボスルファム(piposulfam)、ピボスルファン(piposulfan)、カンプトテシン、およびエチル-3,5-ジアセトアミド-2,4,6-トリヨードベンゾエートである。

#### 【0301】ミクロ粒子形の薬物

本明細書で使用している“ミクロ粒子形”とは、一般には平均粒径が約10μm以下(好ましくは約5μm以下)で、一般には平均粒径が約400nm以上の薬物粒子を含んだ薬物の溶解性改良形を表わしている。このようなミクロ粒子形の薬物は、一般には主として結晶質であるが、実質的な量の非晶質薬物を含有してもよい。種々のタイプの微粉碎操作や磨砕操作によって、従来のバルク状薬物をミクロ粒子形に変えることができる。たとえば、乾式微粉碎、湿式微粉碎、湿式磨砕、ボールミル粉碎、およびエアジェット粉碎を使用して、バルク状結晶質薬物の粒径を小さくすることができる。たとえば、Lachmanらによる“The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Chapter 2, “Milling”(1986)”およびMotoyamaらによる米国特許第4,540,602号を参照。多くの場合、処理がなされるとき薬物の凝集やケーキングのために、得られる薬物の最小粒径が制限される。微粉碎もしくは磨砕工程時またはその前に、種々の賦形剤(たとえば界面活性剤、ポリマー、および無機粉末(たとえば二酸化ケイ素))をミキシングすることが、小さな粒径を得るのに効果的であることがわかっている。

【0302】よく知られているように、結晶質薬物の粒径を小さくすると、薬物溶解速度と薬物溶解の程度が高くなる。このようなミクロ粒子薬物形は、より大きな粒径の薬物形と比較して高いバイオアベイラビリティを示すことが多い。こうしたバイオアベイラビリティの向上は、薬物溶解速度の増大、また場合によっては、より高い薬物溶解レベルの達成に対する直接的な結果であると考えられる。

【0303】このような磨砕工程や微粉碎工程の前に、あるいはこのような磨砕工程や微粉碎工程の後に、結晶質薬物に濃度増大用ポリマー(concentration-enhancing polymer)を加えると、薬物溶解速度がさらに高くなることもある。濃度増大用ポリマーを加えるとさらに、溶解薬物の最大濃度が高くなるか、あるいは溶解薬物の濃度が高いままである時間が長くなることもある。

#### 【0304】ナノ粒子形の薬物

本明細書で使用している“ナノ粒子”および“ナノ粒子形”とは、一般には約1μm以下(好ましくは約400nm以下、さらに好ましくは約250nm以下、さらに好ましくは約100nm以下)の有効平均粒径を有する粒子の形態における、薬物の溶解性改良形を表わしている。このようなナノ粒子形の薬物の例が、米国特許第5,145,684号に詳細に開示されている。

【0305】このようなナノ粒子薬物形は一般に、約10mg/ml以下の水溶解度を有する約10重量%～約99.9重量%

10

20

30

40

50



153

の結晶質薬物物質と、約400nm以下の有効平均粒径を有する薬物物質とを含む。米国特許第5,145,684号に記載されているように、ナノ粒子薬物形は本質的に、10重量%~99.9重量%の、10mg/ml以下の水溶解度を有する結晶質薬物物質からなるのが好ましく、このとき前記薬物物質は、0.1~90重量%の量にてその表面上に吸着されていて、約400nm以下の有効平均粒径を保持するに足る非架橋の表面変性剤を有する。

【0306】粒径は、当業者によく知られている従来の粒径測定法(たとえば、沈降場流動分画法、フォトン相関分光法、またはディスク遠心沈殿法)によって測定することができる。“約400nm以下の有効平均粒径”とは、上記の方法で測定したときに、少なくとも90%の粒子が約400nm以下の重量平均粒径を有する、ということの意味している。本発明の好ましい実施態様は、約250nm以下の有効平均粒径を有する。本発明の幾つかの実施態様では、有効平均粒径は約100nm以下である。有効平均粒径に言及する場合は、粒子の少なくとも95%が、さらに具体的には少なくとも99%が有効平均以下である粒径(たとえば400nm)を有するものとする。

【0307】薬物のナノ粒子は、薬物物質を液体分散媒中に分散する工程、および磨砕媒体の存在下で機械的手段を施して、薬物物質の粒径を有効平均粒径に減少させる工程、を含む方法にて製造することができる。粒子は、表面変性剤の存在下でサイズを減少させることができる。これとは別に、粒子を磨砕した後に、粒子と表面変性剤とを接触させることもできる。

【0308】ナノ粒子を製造するための一般的な方法を以下に記載する。薬物物質を市販品から入手する、および/または、当業界に公知の方法によって従来の粗粒形態(coarse form)にて調製する。選定する粗粒薬物物質の粒径は約100 $\mu$ m以下(篩分析により測定)であるのが好ましいが、必須要件ではない。薬物物質の粗粒粒径が約100 $\mu$ m以上である場合は、従来の微粉砕法(たとえば、エアジェット粉砕やフラグメンテーション粉砕)を使用して、薬物物質の粒径を100 $\mu$ m未満に減少させるのが好ましい次いで、選定した粗粒薬物物質を、それが本質的に不溶性である液体媒体に加えてプレミックスを形成させる。液体媒体中の薬物物質の濃度は約0.1~60重量%の範囲で変わってよく、好ましくは5~30重量%である。必須要件ではないが、プレミックス中に表面変性剤が存在してもよい。

【0309】本混合物を直接使用し、機械的手段にて処理することにより、薬物物質の平均粒径を所望のサイズに減少させることができる。磨砕のためにボールミルが使用されるときにこのプレミックスを直接使用するのが好ましい。これとは別に、肉眼で見えるような大きな凝集物の存在しない均一な混合物が観察されるまで、適切な攪拌器具(たとえば、ローラーミルやCowlesタイプのミキサー)を使用して、薬物を液体媒体中に混合するこ

154

ともできる。磨砕のために再循環媒体ミル(a recirculating media mill)が使用されるときは、プレミックスをこのような予備粉砕ミキシング工程にて処理するのが好ましい。

【0310】薬物物質の粒径を適切に減少させるのに施される機械的手段は、ミルの形態をとってよい。適切なミルとしては、ボールミル、磨砕ミル、振動ミル、および媒体ミル(たとえば、サンドミルやビーズミル)などがある。意図する結果(すなわち、所望の粒径減少)を得るのに必要とされる粉砕時間が比較的短いことから、媒体ミルが好ましい。媒体粉砕の場合、プレミックスの見掛け粘度は約100~約1000センチポイズであるのが好ましい。ボールミル粉砕の場合、プレミックスの見掛け粘度は約1~約100センチポイズであるのが好ましい。このような範囲であれば、効率的な粒子フラグメンテーションと媒体の侵食との間に最適のバランスが得られやすい。

【0311】粒径減少工程のための磨砕媒体は、好ましくは約3mm以下(さらに好ましくは約1mm以下)の平均粒径を有する、球状形態もしくは粒状形態の硬質媒体から選択することができる。このような媒体は、本発明の粒子に対する処理時間がより短く、粉砕装置に加える水がより少なく済むのが望ましい。磨砕媒体のための物質の選択はそれほど重要なことではないと考えられる。酸化ジルコニウム(たとえば、マグネシウムで安定化させた95%ZrO<sub>2</sub>)、ケイ酸ジルコニウム、およびガラス磨砕媒体を使用すると、医薬用組成物の製造に対して許容しうると考えられる汚染レベルの粒子が得られる。しかしながら、ステンレス鋼、チタニア、アルミナ、およびイットリウムで安定化させた95%ZrO<sub>2</sub>等の他の媒体も有用であると思われる。約3g/cm<sup>3</sup>以上の密度を有する媒体が好ましい。

【0312】磨砕時間は広い範囲で変わり、主として、機械的手段の種類と選択する処理条件に依存する。ボールミルの場合、最大で5日またはそれ以上の処理時間が必要となる。一方、高剪断媒体ミルを使用すると、1日未満の処理時間(1分~最大7時間の滞留時間)で所望の結果が得られる。

【0313】粒子のサイズは、薬物物質の分解があまり起こらないような温度で減少させなければならない。必要であれば、処理装置を従来の冷却装置で冷却することができる。この方法は、周囲温度の条件下にて、そして粉砕プロセスにとって安全で且つ効果的な処理圧力で行うのが適切である。たとえば、ボールミル、磨砕ミル、および振動ミルに対しては周囲処理圧力(ambient processing pressure)で行うのが普通である。媒体粉砕に対しては、最大約20psi(1.4kg/cm<sup>2</sup>)までの処理圧力が一般的である。磨砕の後に、プレミックスまたは混合物に表面変性剤を加えて、有効平均粒径を保持しやすくすることができる。所望により、混合物を、たとえば超音波エネルギー供給装置を使用して超音波処理工程に付すこと

155

ができる。たとえば、混合物を、20～80kHzの周波数を有する超音波エネルギーにて約1～120秒処理することができる。

【0314】粉碎工程の前あるいは後に、薬物に濃度増大用ポリマーを加えることができる。ナノ粒子形の薬物と濃度増大用ポリマーとを含んだ組成物の製造について以下に説明する。

【0315】安定性を高めたナノ粒子を形成する他の方法が、米国特許第5,560,932号(該特許の開示内容を参照により本明細書に含める)に記載されている。薬物形 (drug form) は、本質的に、表面変性用およびコロイド安定性増大用の表面活性剤の存在下にて下記工程により製造される:

1. 攪拌しながら薬物を塩基水溶液中に溶解する;
2. 上記配合物#1を、攪拌しながら表面活性剤(または表面変性剤)溶液に加えて、透明な溶液を形成させる;
3. 上記配合物#2を、攪拌しながら適切な酸溶液で中和し、次いで下記の手順を施す;
4. 形成された塩を透析またはダイアフィルトレーションによって除去する;および/または
5. 分散液を従来法によって濃縮する。

【0316】一般には、この方法により、室温条件で保存しても又は冷却状態で保存しても粒径が安定な、約400nm以下(フォトン相関分光法により測定)の有効平均粒径を有する安定化されたナノ粒子が得られる。好ましい実施態様は、約250nm以下の有効粒径を有する。本発明の幾つかの実施態様においては、約100nm以下の有効平均粒径がさらに好ましい。有効平均粒径に関しては、粒子の少なくとも95%が、さらに好ましくは少なくとも99%が有効平均粒径(たとえば400nm)以下の粒径を有するのが好ましい。特に好ましい実施態様においては、実質的に全ての粒子が400nm以下の粒径を有する。幾つかの実施態様においては、実質的に全ての粒子が250nm以下の粒径を有する。

【0317】ナノ粒子を製造するさらに他の方法が米国特許第5,874,029号(該特許を参照により本明細書に含める)中に記載されている。この実施態様では、ノズルを介して薬物/溶媒溶液を逆溶媒中に噴霧する。より詳細に説明すると、この方法は、(1)溶液(溶媒中に溶解した薬物を含む)と圧縮ガス[すなわちエネルギー供給ガス(energizing gas)]をノズル中に導入する工程;および(2)溶液がノズル出口において霧化液滴のスプレーを形成するような条件下にて、圧縮ガスをノズルに流す工程;を含む。ある実施態様では、溶液と圧縮ガスがノズルの別々の流路を流れる。圧縮ガスは、ノズル出口においてスプレーが極めて小さな液滴になるような速度でノズルを出る。霧化されたスプレー液滴を逆溶媒と接触させて霧化スプレー液滴中の溶媒減少を起こさせ、これにより溶質から粒子を形成させる。極めて小さなスプレー液滴と実質的に純粋な逆溶媒の乱流流れとが接触する

156

と、溶媒減少速度が高くなり(すなわち、物質移動速度が高くなり)、また液滴の凝集が起こる恐れが少なくなる。

#### 【0318】吸収薬物

他の溶解性改良形の薬物は、ある物質中に吸収された形の薬物である[以後、“吸収された(absorbed)”、“吸収薬物(absorbed drug)”、または“吸収薬物形(absorbed drug form)”と呼ぶ]。1つの例は、水膨潤性ではあるが水不溶性の架橋ポリマー中に導入された形の薬物である。このような溶解性改良形の例が米国特許第5,569,469号に開示されている(該特許の開示内容を参照により本明細書に含める)。架橋ポリマー中に導入された形の吸収薬物を製造するための1つの方法は、下記のような二段階にて行われる:

第1段階: 第1段階においては、公知の方法(たとえば、下記の方法のいずれか)によって薬物を、水膨潤性ではあるが水不溶性の架橋ポリマー(または2種以上のこのようなポリマーの混合物)中に導入する:

(1a) 薬物を適切な溶媒中に溶解し、ポリマーの膨潤能力と溶液中の薬物濃度に基づいて選定される溶液対ポリマーの重量比にて、所定量のポリマー上に特定量の溶液を噴霧する。噴霧操作は、こうした目的に対して使用されるいかなる装置でも行うことができる(たとえば、連続攪拌反応器、連続回転のロータリーエバポレーター、一定ミキシング下での減圧グラニュレータ、乳棒による軽いミキシング下での乳鉢、あるいはポリマーがエア流れ中に懸濁状態で保持されている流動床)。次いで、得られる生成物を前記装置または他の適切な装置中で乾燥する。

【0319】(1b) 薬物を適切な溶媒中に溶解し、水膨潤性ではあるが水不溶性の架橋ポリマー(または2種以上のこのようなポリマーの混合物)のある量を、得られた溶液より過剰に懸濁させる。ポリマー粒子が膨潤するまで、懸濁液を攪拌し続ける。次いで懸濁液を濾過するか、あるいは他の適切な手段によって分離し、生成物を回収して乾燥する。

【0320】(1c) 粉末形態の薬物と、粉末形態の、水膨潤性ではあるが水不溶性の架橋ポリマー(または2種以上のこのようなポリマーの混合物)とを均一に混合し、適切な装置(たとえばボールミル、高エネルギー振動ミル、およびエアジェットミルなど)にて磨砕する。

【0321】(1d) 粉末形態の薬物と、粉末形態の、水膨潤性ではあるが水不溶性の架橋ポリマーとを均一に混合し、次いで薬物が溶融してポリマーによって吸収されるまで、装置(たとえばオーブン、ロータリーエバポレーター、反応容器、または油浴など)中にて薬物の融点にまで加熱する。

【0322】薬物と前記ポリマー(または2種以上のポリマーの混合物)との重量比は、全ての場合において、ポリマー100重量部当たり薬物0.1～1000重量部であり、

157

好ましくはポリマー100重量部当たり薬物10~100重量部である。

【0323】第2段階：第2段階においては、第1段階に関して記載の方法のいずれかによって薬物が組み込まれたポリマーを、適切な方法(たとえば、下記の方法のいずれか)によって蒸気状態または液体状態の溶媒と接触させる：

(2a) 薬物が組み込まれたポリマーをチャンパー中に導入し、このチャンパー中に、弁を介して蒸気状態の溶媒を供給する。チャンパーは、第1段階の操作を行ったチャンパーであってよい。

【0324】(2b) チャンパー内に配置された溶媒容器により生成される溶媒蒸気で既に飽和された状態の密封チャンパー中に薬物が組み込まれたポリマーを導入し、飽和が完了するまで密封チャンパー中に保持する。

【0325】(2c) 薬物が組み込まれたポリマーをエア流れによって流動床中に懸濁し、次いで液体溶媒と共に噴霧するか、あるいは溶媒蒸気で飽和されたエア流れに暴露する。

【0326】(2d) 薬物が組み込まれたポリマーを、たとえば反応容器やミキサー中にて液体状態の過剰の溶媒中に懸濁し、次いで他の手段によって濾別または分離する。薬物が組み込まれたポリマーと蒸気状態もしくは液体状態の溶媒との間の接触時間は、表面層における高い薬物濃度という所望の特性を得るべくなされる薬物/ポリマー/溶媒の組合わせ、および/または薬物の物理的状态がより低い融点の結晶質状態へと変換することに依存する。気体状態の溶媒による処理は20℃~100℃の温度で行うのが好ましく、液体状態の溶媒による処理は5℃~90℃の温度で行うのが好ましい。気体状溶媒との接触時間は、溶媒が水でない場合は0.5~48時間であり、溶媒が水である場合は12~36時間である。液状溶媒との接触時間は、溶媒が水でない場合は1分~96時間であり、溶媒が水である場合は1~15時間である。生成物の最終的な乾燥は、オープン中にて減圧下で20℃~100℃の温度で行うのが好ましい。

【0327】本発明の方法にとって適した溶媒(または溶媒混合物)は、ポリマーを膨潤させることができるか、あるいは薬物が組み込まれているポリマーによって吸収される全ての溶媒である。このような溶媒の例としては、水、水-アルコール混合物、メタノール、エタノール、高級アルコール、アセトン、塩素化溶媒、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、フッ化炭化水素、および他の溶媒などがある。

【0328】本発明の方法において使用する(単独、あるいは2種以上の組合わせとして)のに適した水膨潤性ではあるが水不溶性の架橋ポリマーとしては、“National Formulary XV, Supplement 3, p. 368”に記載の架橋ポリビニルピロリドン(クロスボリドンと省略して呼んでいる)：“National Formulary XV, Supplement 3, p.

158

367”に記載の架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム：W083/00809およびFenyvestらによる“Pharmacie, 39, 473, 1984”に記載の架橋 $\beta$ -シクロデキストリンポリマー；ならびに架橋デキストラン；などがある。架橋ポリマーを形成させるのに適した他のポリマーは、水に対する高い膨潤性を可能にする親水性ポリマー格子と、前記ポリマー格子の特性によってきまる水不溶性とを有していなければならない。

【0329】したがってある実施態様においては、吸収薬物形は、溶解性の低い薬物を、薬物の溶解速度を高めることのできる形でポリマー物質に担持させており、こうした吸収薬物形は、1) 水膨潤性ではあるが水不溶性の架橋ポリマー粒子を薬物の非水性有機溶媒溶液で処理して乾燥することによって、あるいは前記架橋ポリマー粒子と薬物とを混合し、薬物の融点にまで加熱し、そして周囲温度に冷却することによって、架橋ポリマー粒子中に組み込まれた薬物を形成させる工程；2) このようにして形成される生成物を、ポリマーを膨潤させることのできる気体状もしくは液状の非水性有機溶媒と接触させる工程、このとき気体状溶媒との接触は0.5~48時間の範囲で行い、液状溶媒との接触は1分~96時間の範囲で行う；および3) 工程2)において得られる生成物を減圧にて乾燥して、ポリマー物質に担持された薬物を得る工程、このとき薬物は、準安定の非晶質状態から安定な高エネルギー結晶質状態に変換しており、内部層よりポリマー粒子の表面層に高濃度で存在している；を含む方法によって製造される。

【0330】こうした薬物形の他の実施態様が米国特許第4,769,236号に記載されている(該特許を参照により本明細書に含める)。この実施態様は一般に、安定剤および結晶の形成を妨げる薬剤の存在下にて非晶質形の薬物を噴霧乾燥することによって得られる。こうして得られる薬物形を架橋ポリマー上に吸収させて再結晶が起こらないようにする。

【0331】こうした薬物形の他の実施態様が、米国特許第5,008,114号、5,225,192号、5,275,824号、5,354,560号、5,449,521号、5,449,521号、および5,569,469号に記載されている(これらの特許を参照により本明細書に含める)。

#### 【0332】ナノ懸濁液形の薬物

本発明の他の実施態様においては、薬物の溶解性改良形はナノ懸濁液である。ナノ懸濁液は、液中固体(solid-in-liquid)または半固体中固体(solid-in-semisolid)の分散系であり、分散相は、活性化合物のみ又は活性化合物の混合物を含む。分散相の平均直径は通常10nm~1,000nm(フォトン相関分光法により測定)であり、分散活性相のサイズ分布はかなり狭い。すなわち、活性粒子集団中の“ミクロ粒子”(すなわち、約5 $\mu$ mより大きい粒子)の割合は極めて低い。ナノ懸濁液は、界面活性剤を含有していなくてもよいし、あるいは界面活性剤もしくは安

10

20

30

40

50

159

定剤またはそれら両方を含んでもよい。ナノ懸濁液はさらに、凍結乾燥もしくは噴霧乾燥することができ、またナノ懸濁液のナノ粒子はさらに、固体キャリアマトリックス中に組み込むこともできる。米国特許第5,858,410号を参照のこと(該特許の開示内容を参照により本明細書に含める)。

【0333】ナノ懸濁液を得るための方法は数多くあるが、1つの適切な方法は、多量のエネルギーの導入を伴うキャピテーション力、剪断力、または衝撃力を使用することによって固体粒子を微粉碎するという方法である。固体粒子を微粉碎するための特定のプロセスは、活性薬物の水性懸濁液を作製すること、および前記水性懸濁液を、少なくとも1回(最大10~30回まで)ピストン-ギャップ・ホモジナイザー(a piston-gap homogenizer)に通すことを含む。代表的なピストン-ギャップ・ホモジナイザーは、ミクロン・ラブ(Micron Lab) 40, ミクロフルイダイザー(Microfluidizer) モデル110-Y(ミクロフルイディクス社)およびナノジェット(Nanojet)(ナノジェット・エンジニアリング GmbH)である。ナノ懸濁液を製造するための別の方法は、超臨界溶液からの急速な膨張による方法である。米国特許第6,177,103号を参照のこと(該特許の開示内容を参照により本明細書に含める)。この方法では、(a)薬物と表面変性剤を液化圧縮ガス溶媒中に溶解して1重量%以上の薬物濃度の溶液を形成させること; (b)工程(a)において得られた圧縮流体溶液を、水中または第2の表面変性剤を含有する水溶液中に膨張させること; 次いで(c)工程(b)の懸濁液を高圧にて均質化すること; によってナノ懸濁液が得られる。

【0334】濃度増大用ポリマーを薬物および他の賦形剤と共に微粉碎してもよいし、あるいはナノ懸濁液形を最初に調製し、次いで濃度増大用ポリマーと混合してもよい。

#### 【0335】過冷却形の薬物

さらに他の溶解性改良形の薬物は、過冷却の形態をとっている薬物である。“過冷却の(supercooled)”、“過冷却溶融液(supercooled melt)”、または“過冷却形(supercooled form)”とは、周囲条件において通常は固体の結晶質物質もしくは非晶質物質である薬物が、そのバルク融点未満の温度において固体結晶質状態で存在せず、代わりに原子もしくは分子のよりランダムな分布(液体または溶融液において観察されるような)を特徴とする固体状態で存在するように配合されている、ということの意味している。過冷却薬物の例が米国特許第6,197,349号に開示されている(該特許を参照により本明細書に含める)。

【0336】過冷却薬物は分散液の形態をとることが多い。このような分散液は、下記の工程を特徴とする特定の溶融乳化法(melt emulsification method)によって製造することができる:

1. 薬物を溶融させる。必要に応じて、薬物の融点を低

160

下させる及び/又は溶融薬物の再結晶を妨げる1種以上の添加剤を加える。

【0337】2. 所望により、1種以上の安定化剤(たとえば、両親媒性物質、界面活性剤、乳化剤)を、物理化学的特性に応じて溶融液中もしくは分散媒中に溶解または分散させる。均質化後に、たとえばポリマーの吸着または水溶性安定剤の透析によって、安定剤をさらに加えてもよいし、あるいは安定剤を交換してもよい。

【0338】3. ミキシングの前に分散媒をほぼ溶融温度にまで加熱するのが好ましく、分散媒が添加剤(たとえば、安定剤、等張性薬剤、緩衝剤、凍結防止剤、および/または防腐剤)を含有していてもよい。

【0339】4. 所望により、分散媒と溶融液を加え、たとえば振盪、攪拌、超音波処理、または渦巻流生成によって予備分散して粗製分散液を得る。予備分散は、物質、または物質の混合物、または物質と添加剤(たとえば安定剤)との混合物の融点より高い温度で行うのが好ましい。予備分散は、極めて分散性の良い系に対しては省略してもよい。

【0340】5. 好ましくは、物質、または物質の混合物、または物質と添加剤(たとえば安定剤)との混合物の融点より高い温度で、溶融液を分散媒中に乳化する。乳化は、高圧力均一化または超音波処理によって行うのが好ましいが、高速攪拌、渦巻流生成、および手振盪によって行うこともできる。

【0341】6. 次いでこの分散液をさらに処理して適切な剤形にすることができる。濃度増大用ポリマーを溶融薬物と混合してもよいし、あるいは先ず過冷却薬物形を作製し、次いでこれを濃度増大用ポリマーと混合してもよい。

#### 【0342】シクロデキストリン/薬物配合物

当業界では、シクロデキストリンを使用した種々の溶解性改良薬物形がよく知られている。本明細書で使用している“シクロデキストリン”とは、シクロデキストリンのあらゆる形態と誘導体を表わしている。シクロデキストリンの特定の例としては、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、および $\gamma$ -シクロデキストリンがある。シクロデキストリンの代表的な誘導体としては、モノもしくはポリアルキル化 $\beta$ -シクロデキストリン、モノもしくはポリヒドロキシアルキル化 $\beta$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル $\beta$ -シクロデキストリン(ヒドロキシプロピルシクロデキストリン)、モノ、テトラ、もしくはヘプタ置換 $\beta$ -シクロデキストリン、およびスルホアルキルエーテルシクロデキストリン(SAE-CD)などがある。これらの薬物形(シクロデキストリン誘導体としても知られており、以後“シクロデキストリン/薬物形”と呼ぶ)は、単純な物理的混合物であってもよい。このようなものの例が米国特許第5,134,127号に記載されている(該特許を参照により本明細書に含める)。たとえば、活性薬物とスルホアルキルエーテルシ

161

クロデキストリン(SAE-CD)を錯体に予備形成してから、最終製剤を作製することができる。これとは別に、放出速度変性剤とSAE-CD/薬物混合物とを含んだ固体コアを取り囲むフィルムコーティングを使用することによって薬物を製剤することができる(米国特許第6,046,177(177)に開示されており、該特許を参照により本明細書に含める)。使用環境にさらされると、SAE-CD/薬物混合物は錯体に転化する。

【0343】これとは別に、SAE-CDを含有する制御放出製剤は、1種以上のSAE-CD誘導体、任意使用の放出速度変性剤、治療剤(その大部分がSAE-CDとは錯体形成していない)、およびコアを取り囲んでいる任意使用の放出速度変性用コーティング、の物理的混合物を含んだコアからなっており、本発明が意図している他のシクロデキストリン/薬物形が、米国特許第5,134,127号、5,874,418号、および5,376,645号に記載されている(これらの特許を参照により本明細書に含める)。たとえば、シクロデキストリン(たとえばSAE-CD)中に薬物を組み込む場合は物理的に混合することができ、このとき薬物の大部分は、組成物中のSAE-CDとは錯体を形成しない。好ましいSAE-CDはスルホブチルエーテル-CDである。

#### 【0344】ソフトゲルの形態の薬物

他の溶解性改良薬物形(以後、“ソフトゲル形”と呼ぶ)は、一般にはソフトゼラチン中にカプセル封入された薬物に関する。このようなソフトゲル形は通常、ある物質を充填したソフトゼラチンカプセルを含み、このとき前記物質は、薬物のある液体中に溶解して得られる高濃度溶液であることが多い。充填物質は一般に、水混和性キャリアー(たとえば、ポリエチレングリコールやポリビニルピロリドン)または水不混和性キャリアー(たとえば、脂質やオイル)を含み、薬物の溶解に対しては、界面活性剤または乳化剤が使用されている場合も、そうでない場合もある。たとえば、得られるソフトゲルの所望の形状を形成するように造形された表面キャビティを有する一対のダイロール間を充填物質が通るときに、充填物質を2枚のゼラチンシート間にカプセル封入することによって、充填物質がソフトゼラチンカプセル中に入れられる。このようなソフトゲル薬物形はよく知られており、L.Lachman, H.Lieberman, およびJ.Kanigによる“The Theory and Practice of Industrial Pharmacy”(Lea and Febiger, publishers, 第3版, 1986)に記載されている。

【0345】ソフトゼラチンカプセルに充填する前に、濃度増大用ポリマーと充填物質とをブレンドすることができる。濃度増大用ポリマーはソフトゼラチンカプセルに別々に加えてもよいし、あるいは先ずソフトゲル薬物形を作製し、次いで濃度増大用ポリマーとブレンドしてもよい。

【0346】ソフトゲル形に対する1つのバリエーションが、米国特許第5,071,643号と第5,360,615号に記載さ

162

れている(これらの特許を参照により本明細書に含める)。これらの特許は、10~80重量%のポリエチレングリコール、1~20重量%の水、および医薬を含んだ、医薬の溶解性を高めてソフトゲルの充填に適した高濃度溶液を得るための溶媒系を開示している。本組成物はさらに、医薬1モル当量当たり0.2~1.0モル当量のイオン化剤を含む。特定の薬物の溶解性をさらに高めるために、グリセリンまたはポリビニルピロリドンを加えることができる。米国特許第5,376,688号(該特許を参照により本明細書に含める)は、0~20%の水; 医薬溶液; イオン化剤; ならびにジエチレングリコールモノエチルエーテル、オレイン酸ポリグリセロール、 $\alpha$ -ヒドロ- $\omega$ -ヒドロキシポリ(オキシエチレン)-ポリ(オキシプロピレン)-ポリ(オキシエチレン)ブロックコポリマー、およびこれらの混合物からなる群から選択される溶媒; を含む充填物質を使用することを開示している。

【0347】この薬物形の他の実施態様がEP 0 605 497(該特許を参照により本明細書に含める)に記載されている。この薬物形は、半液体(a semi-liquid)から、溶解薬物を含有する溶融脂質(melted lipid)の予備エマルジョンを高圧均質化することによって形成される半固体に変化させることができる。室温に冷却した後、固体粒子が形成される。薬物の物理化学的性質に応じて、薬物を脂質中に吸収させることができる。

#### 【0348】ゼラチン形

他の溶解性改良薬物形は薬物のゼラチン形であり、以後これを“ゼラチン形”または“ゼラチン薬物形”と呼ぶ。ゼラチン薬物形は薬物とゼラチンベース物質とを含み、このとき前記薬物は、一般には水性ベースの溶媒系を使用して、ゼラチンベース物質で被覆されているか、ゼラチンベース物質中にカプセル封入されているか、あるいはゼラチンベース物質中に分散されている。ゼラチンが薬物の粒子を被覆またはカプセル封入し、薬物粒子の凝集またはクラumpingを防ぎ、これにより薬物の溶解性および/または溶解が高まるものと考えられる。(以後、ゼラチンベース物質で被覆された薬物、ゼラチンベース物質中にカプセル封入された薬物、あるいはゼラチンベース物質中に分散された薬物を表わすのに“被覆された(coated with)”または“被覆する(coats)”を使用する。

【0349】ある特定のゼラチン形が、米国特許第5,851,275号、第5,834,022号、および第5,686,133号に記載されている(これらの特許を参照により本明細書に含める)。本実施態様では、薬物をゼラチンおよびレシチンと混合し、次いで被覆するか、あるいは標準的な被覆法を使用して薬物をゼラチンとレシチンで被覆する。ゼラチンとレシチンで被覆する場合、一般的な方法は、35°C~40°Cに加熱した水中にゼラチンを溶解する工程を含む。ゼラチン/水混合物にレシチンを加え、十分に混合する。固体粒形状の少なくとも1種の医薬成分を徐々に



163

加え、医薬成分粒子の完全且つ均一な被覆を引き起こすように混合する。ゼラチン/レシチン混合物で被覆した後、凍結乾燥(lyophilization)〔たとえば凍結乾燥(freeze-drying)〕や噴霧乾燥を含めた種々の方法によって水性溶媒を除去する。

【0350】賦形剤(すなわちレシチン/ゼラチン)と医薬成分の一般的な濃度範囲が示されている。コーティング溶液中のゼラチンとレシチンの濃度は、それぞれ約0.001~99.9重量%という広い範囲であり、さらに好ましくはそれぞれ0.01~2.0重量%の範囲である。コーティング溶液中の医薬成分の濃度は約0.1~15.0重量%の範囲である。レシチンとゼラチンは1:1の比で存在するのが好ましい。

【0351】接触工程は、水、ゼラチン、およびレシチンを含んだ混合物で医薬成分を被覆することを含む。この被覆工程は、医薬成分粒子の単純な浸漬によって果たすことができる。ゼラチンが医薬成分の粒子を被覆し、粒子の凝集またはクラumpingを妨げる考えられる。レシチン成分は、表面張力を低下させて凝集を妨げるか、マイクロエマルジョンを形成するか、あるいは医薬成分の溶解を容易にするミセルを形成すると考えられる。こうした補足的な仕方では作用する際に、ゼラチンとレシチンを含んだコーティングが水不溶性医薬成分の溶解速度を高める。上記の理論は単に説明のためのものであって、これによって本発明の範囲が限定されるわけではない。

【0352】この薬物形の他の実施態様(使用環境における薬物の溶解速度とバイオアベイラビリティを高めるのに有用)が、米国特許第5,405,616号と第5,560,924号に開示されている(これらの特許を参照により本明細書に含める)。この薬物形は一般に、等電点(IEP)が薬物粒子の電荷に適合するように、等電点に基づいてゼラチンまたはゼラチン誘導体を選択することによって作製され、したがってゼラチンまたはその誘導体が所定のpH値にて未溶解薬物と結びつく中性電荷となる。ゼラチンまたはその誘導体が水性ゾル形態に転化され、pH値が、ゼラチンのIEPにしたがって、ほぼ又は完全に中性の電荷にて薬物粒子を安定化させる値に設定される。この最終工程の前または後に、薬物を水性ゼラチンゾル中に溶解するか、あるいは薬物の溶液を水性ゼラチンゾルとブレンドする。次いで、薬物または薬物ブレンドを乾燥して乾燥粉末を得る。

【0353】ゼラチンを被覆する前に濃度増大用ポリマーを薬物と混合してもよいし、あるいは先ずゼラチン薬物形を作製し、次いで濃度増大用ポリマーと混合してもよい。

#### 【0354】自己乳化形の薬物

他の溶解性改良薬物形は薬物の自己乳化性形態物であり、以後これを“自己乳化形(self-emulsifying form)”と呼ぶ。本明細書で使用している“自己乳化形”とは一般に、親油性の物質または相の混合物中に溶解した

164

薬物と、1種以上の界面活性剤および補助的界面活性剤(cosurfactant)とを含んだ薬物形を表わしている。自己乳化形が摂取されると、薬物/親油性物質/界面活性剤の混合物がマイクロエマルジョンを形成し、これによってインピボでの薬物の吸収が増大する。自己乳化薬物形では、結晶質状態からの低溶解性薬物の吸収速度を制限することの多い溶解工程が不要となる。たとえば、C. W. Poutonによる“Formation of Self-Emulsifying Drug Delivery Systems” *Advanced Drug Delivery Reviews*, 25(1997) 47-58」を参照のこと。自己乳化薬物形は、ソフトゲル薬物形に関して説明したように、ソフトゼラチンカプセル中に充填されることが多い。

【0355】ある実施態様においては、自己乳化薬物形は、少なくとも1種の薬物; オイル物質もしくは脂質物質を含んだ親油性の相; 界面活性剤; および親水性の相; で構成される。使用する前記物質は、親水性-親油性バランス(HLB値)と通常呼ばれる経験的パラメーターに基づいて選択することが多い。HLB値が低い物質はより親和性であり、HLB値が高い物質はより親水性である。自己乳化薬物形組成物において使用される前記物質としては、ポリグリコール化グリセリド、ポリエトキシ化脂肪酸、ポリエチレングリコール脂肪酸ジエステル、ポリエチレングリコール脂肪酸モノエステルとジエステルとの混合物、ポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステル、天然油と水素化油とのエステル交換生成物、ポリグリセライズド脂肪酸(polyglycerized fatty acids)、プロピレングリコール脂肪酸エステル、プロピレングリコールエステルとグリセロールエステルとの混合物、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、ステロールとステロール誘導体、ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールアルキルエーテル、糖エステル、ポリエチレングリコールアルキルフェノール、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ソルビタン脂肪酸エステル、低級アルコール脂肪酸エステル、イオン性界面活性剤、およびこれらの混合物などがある。自己乳化薬物形の例が、米国特許第6,294,192B1号、第6,054,136号、第5,444,041号、第5,993,858号、第6,054,136号、第6,280,770B1号、第6,309,665B2号、第6,312,704B1号、およびPCT特許出願W001/01960A1に記載されている(これらの特許を参照により本明細書に含める)。

【0356】濃度増大用ポリマーを自己乳化薬物形製剤の一部として組み込んでもよいし、あるいは先ず自己乳化薬物形を作製し、次いでこれを濃度増大用ポリマーと混合してもよい。

#### 【0357】三相形

他の溶解性改良薬物形は“三相系(three-phase form)”である。三相形の例が米国特許第6,042,847号に記載されている(該特許を参照により本明細書に含める)。三相形は、本質的に、一日1回の経口施用に対して、ポリ

50

165

マーで安定化された非晶質活性成分の一定の放出もしくは制御された放出をもたらす。三相形は、非晶質形または1つ以上の多形にて存在する活性成分に対して特に適しており、活性成分の多形の種類、粒径、および比表面積に依存して、結晶形においては低い溶解性を示す。三相形は一般に、第1と第2の相からなるコア、および第3の相を示すコーティングを含む。三相医薬形は、非晶質活性成分、水溶性ポリマーであるポリビニルピロリドン、非晶質活性成分のキャリアーであって同時に結晶化の阻害剤としてのセルロースエーテル、および活性成分の溶解性を向上させ、胃腸管からの非晶質活性成分の吸収を促進する界面活性剤を第1の相中に含有する。三相医薬形は、セルロースエーテル、および徐放出剤としての、モノグリセリドとジグリセリドとトリグリセリドの混合物を第2の相中に含有する。第3の相は、溶解性が低いか又は胃抵抗性のフィルムコーティングで示され、施用後の数時間において活性成分の放出を制御し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと無水フタル酸とのエステル、あるいはメタクリル酸やアクリル酸エチルをベースとする共重合体からなっている。

#### 【0358】濃度増大用ポリマー

本発明の種々の態様において使用するのに適した濃度増大用ポリマーは、医薬用として許容しうるものでなければならず、また生理学的に関連したpH(たとえば1~8)における水溶液に対して少なくともある程度の溶解性を有していなければならない。1~8のpH範囲の少なくとも一部に対して少なくとも0.1mg/mlの水溶性を有する中性もしくはイオン性ポリマーのほとんどが適している。

【0359】濃度増大用ポリマーは「両親媒性」(すなわち、ポリマーが疎水性部分と親水性部分を有していることを意味している)であるのが好ましい。両親媒性ポリマーが好ましいのは、このようなポリマーが薬物と比較的強い相互作用を示す傾向があり、溶液中において種々のタイプのポリマー/薬物集成体の形成を促進することがある、と考えられているからである。特に好ましい種類の両親媒性ポリマーはイオン化可能な両親媒性ポリマーである。このようなポリマーのイオン化可能部分が、イオン化されると、ポリマーの親水性部分の少なくとも一部を構成する。たとえば、特定の理論で拘束されるつもりはないけれども、このようなポリマー/薬物集成体は、ポリマーの疎水性部分が薬物のほうに向かって内方に向き、そしてポリマーの親水性部分が水性環境のほうに向かって外方に向いた状態で、濃度増大用ポリマーで取り囲まれた疎水性薬物クラスターを含んでよい。これとは別に、薬物の特定の化学的性質に応じて、ポリマーのイオン化官能基が、たとえばイオン対形成または水素結合を介して薬物のイオン性基または極性基と結びついてよい。イオン性ポリマーの場合、ポリマーの親水性部分がイオン化官能基を含む。さらに、このようなポリマーのイオン化基の同じ電荷による反発(ポリマー

166

がイオン性である場合)が、ポリマー/薬物集成体のサイズをナノメートルスケールまたはサブミクロンスケールに抑えるよう作用する場合がある。このような溶液状態の薬物/濃度増大用ポリマー集成体は、帯電したポリマーミセルの構造によく似ている。いずれにせよ、作用のメカニズムとは関係なく、このような両親媒性ポリマー(特に、下記に示すようなイオン性セルロース系ポリマー)が、水性使用環境において、薬物のより高い濃度を保持するよう薬物と相互作用することを本発明者らは観察した。

【0360】本発明において使用するのに適したポリマーの1つの種類として中性の非セルロース系ポリマーがある。代表的なポリマーとしては、ヒドロキシル、アルキルアシルオキシ、および環状アミドからなる群から選択される少なくとも1つの置換基を有するビニルポリマーおよびビニルコポリマー；少なくとも1つの親水性ヒドロキシル含有反復構造単位と、少なくとも1つの疎水性アルキルもしくはアリール含有反復構造単位とを有するビニルコポリマー；反復構造単位の少なくとも一部を非加水分解形(酢酸ビニル)にて有するポリビニルアルコール；ポリビニルアルコール-ポリ酢酸ビニルコポリマー；ポリビニルピロリドン；ポリエチレン-ポリビニルアルコールコポリマー；およびポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー〔ポロキサマー(poloxamer)としても知られている〕；などがある。

【0361】本発明において使用するのに適した他の種類のポリマーとしてイオン性非セルロース系ポリマーがある。代表的なポリマーとしては、カルボン酸官能化されたビニルポリマー〔たとえば、カルボン酸官能化ポリメタクリレートやカルボン酸官能化ポリアクノレート(たとえば、マサチューセッツ州モールデンのRohm Tech社製造のEUDRAGITS(登録商標))；アミン官能化されたポリアクリレートとポリメタクリレート；高分子量蛋白質(たとえば、ゼラチンやアルブミン)；およびカルボン酸官能化されたスターチ(たとえばグリコール酸スターチ)；などがある。

【0362】両親媒性の非セルロース系ポリマーは、比較的親水性で且つ比較的疎水性のモノマーから造られるコポリマーである。例としては、アクリレート-メタクリレートコポリマーがある。このようなコポリマーの代表的な工業グレード品としては、EUDRAGITS(メタクリレートとアクリレートとのコポリマー)がある。

【0363】好ましい種類のポリマーは、少なくとも1つのエステル結合置換基(ester-linked substituent)および/またはエーテル結合置換基(ether-linked substituent)を有するイオン性および中性(すなわち非イオン性)のセルロース系ポリマーを含む〔このときポリマーは、各置換基に対して少なくとも0.05の置換度(a degree of substitution)を有する〕。留意しておかなければならないことは、本明細書にて使用しているポリマーの

10

20

30

40

50



167

命名においては、エーテル結合置換基を、エーテル基に結合した部分として“セルロース”の前に記載するということである。たとえば、“エチル安息香酸セルロース”はエトキシ安息香酸置換基を有する。同様に、エステル結合置換基は、カルボキシレートとして“セルロース”の後に記載する。たとえば“セルロースフタレート”は、ポリマーにエステル結合した各フタレート部分の一方のカルボン酸と、未反応の他方のカルボン酸とを有する。

【0364】さらに理解しておかなければならないことは、“セルロースアセテートフタレート”(CAP)等のポリマー名は、セルロース系ポリマーのヒドロキシル基の相当部分に、エステル結合を介して結びついているアセテート置換基とフタレート置換基を有するセルロース系ポリマーの系列を表わしている、という点である。一般には、各置換基の置換度は、ポリマーの他の基準が満たされている限り0.05~2.9の範囲であってよい。“置換度”とは、セルロース鎖上の糖類反復構造単位1つ当たり3個のヒドロキシル基のうちの、置換されたヒドロキシル基の平均数を表わしている。たとえば、セルロース鎖上のヒドロキシル基の全部がフタレート置換されている場合、フタレート置換度は3である。各ポリマー系列のタイプ中には、ポリマーの性能を実質的に変えないような比較的少ない量にて加えられた追加置換基を有するセルロース系ポリマーも含まれる。

【0365】両親媒性のセルロース系誘導体は、もとのセルロース系ポリマーにおけるそれぞれの糖類反復構造単位上に存在する3つのヒドロキシル基のいずれか又は全てが、少なくとも1つの比較的疎水性の置換基で置換されているポリマーを含む。疎水性置換基は、十分に高い置換レベルまたは置換度に置換されているとしても、セルロース系ポリマーを実質的に水不溶性にすることのできるものであればいかなる置換基であってもよい。疎水性置換基の例としては、エーテル結合したアルキル基(たとえばメチル、エチル、プロピル、またはブチル等)；エステル結合したアルキル基(たとえばアセテート、プロピオネート、またはブチレート等)；ならびにエーテル結合および/またはエステル結合したアリール基(たとえばフェニル、ベンゾエート、またはフェニレート等)；などがある。ポリマーの親水性部分は、比較的非置換である部分であってもよいし(なぜなら、非置換のヒドロキシルは、それ自体が比較的親水性だからである)、あるいは親水性の置換基で置換されている部分であってもよい。親水性の置換基は、ヒドロキシアリール置換基(たとえば、ヒドロキシエチルやヒドロキシプロピル)およびアルキルエーテル基(たとえば、エトキシエトキシやメトキシエトキシ)等のエーテル結合またはエステル結合した非イオン性基を含む。特に好ましい親水性置換基は、エーテル結合またはエステル結合したイオン性基(たとえばカルボン酸、チオカルボン酸、置換フ

168

エノキシ基、アミン、ホスフェート、またはスルホネート)である。

【0366】セルロース系ポリマーのある種類は中性ポリマー(水溶液中においてポリマーが実質的に非イオン性である、ということの意味する)を含む。このようなポリマーは非イオン性の置換基(エーテル結合していても、あるいはエステル結合していてもよい)を含有する。代表的なエーテル結合非イオン性置換基としては、アルキル基(たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル等)；ヒドロキシアリール基(たとえばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル等)；およびアリール基(たとえばフェニル)；がある。代表的なエステル結合非イオン性置換基としては、アルキル基(たとえばアセテート、プロピオネート、ブチレート等)；およびアリール基(たとえばフェニレート)；がある。しかしながら、アリール基が含まれる場合、1~8の生理学的に関連したpHにおいてポリマーが少なくともある程度の水溶性を有するよう、ポリマーは充分な量の親水性置換基を含む必要があることがある。

【0367】ポリマーとして使用することのできる代表的な非イオン性セルロース系ポリマーとしては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースアセテート、およびヒドロキシエチルエチルセルロースなどがある。

【0368】好ましい一組の非イオン性セルロース系ポリマーは両親媒性のポリマーである。代表的なポリマーとしてはヒドロキシプロピルメチルセルロースとヒドロキシプロピルセルロースアセテートがあり、このとき非置換のヒドロキシル置換基もしくはヒドロキシプロピル置換基に比べて比較的多くのメチル置換基またはアセテート置換基を有するセルロース反復構造単位が、ポリマー上の他の反復構造単位より多く疎水性部分を構成する。

【0369】好ましい種類のセルロース系ポリマーは、生理学的に関連したpHにおいて少なくともある程度はイオン性であって、少なくとも1つのイオン性置換基(エーテル結合であっても、エステル結合であってもよい)を有するポリマーを含む。代表的なエーテル結合イオン性置換基としては、カルボン酸[たとえば酢酸、プロピオン酸、安息香酸、サリチル酸、アルコキシ安息香酸(たとえば、エトキシ安息香酸やプロボキシ安息香酸)、アルコキシフタル酸の種々の異性体(たとえば、エトキシフタル酸やエトキシイソフタル酸)、アルコキシニコチン酸の種々の異性体(たとえばエトキシニコチン酸)、およびピコリン酸の種々の異性体(たとえばエトキシピコリン酸)]；チオカルボン酸(たとえばチオ酢酸)；置換フェノキシ基(たとえばヒドロキシフェノキシ)；アミン(たとえばアミノエトキシ、ジエチルアミノエトキシ、

169

トリメチルアミノエトキシ等)；ホスフェート(たとえばホスフェートエトキシ)；およびスルホネート(たとえばスルホネートエトキシ)；などがある。代表的なエステル結合イオン性置換基としては、カルボン酸(たとえばスクシネート、シトレート、フタレート、テレフタレート、イソフタレート、トリメリテート、およびピリジンジカルボン酸の種々の異性体等；チオカルボン酸(たとえばチオスクシネート)；置換フェノキシ基(たとえばアミノサリチル酸)；アミン(たとえば、アラニンやフェニルアラニン等の天然もしくは合成アミノ酸)；ホスフェート(たとえばアセチルホスフェート)；およびスルホネート(たとえばアセチルスルホネート)；などがある。芳香族置換ポリマーがさらに必要な水溶性を有するためには、充分な量の親水性基(たとえば、ヒドロキシプロピル官能基もしくはカルボン酸官能基)をポリマーに結合させて、少なくともイオン性基がイオン化されるpH値においてポリマーを水溶性にするのが好ましい。場合によっては、芳香族置換基自体がイオン性(たとえば、フタレート置換基やトリメリテート置換基)であってもよい。

【0370】生理学的に関連したpHにおいて少なくともある程度はイオン化される代表的なセルロース系ポリマーとしては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシエチルメチルセルローススクシネート、ヒドロキシエチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシエチルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシエチルメチルセルロースアセテートフタレート、カルボキシエチルセルロース、エチルカルボキシメチルセルロース(カルボキシメチルエチルセルロースとも呼ばれる)、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、メチルセルロースアセテートフタレート、エチルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネートフタレート、セルロースプロピオネートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースブチレートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、メチルセルロースアセテートトリメリテート、エチルセルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートトリメリテートスクシネート、セルロースプロピオネートトリメリテート、セルロースブ

170

チレートトリメリテート、セルロースアセテートテレフタレート、セルロースアセテートイソフタレート、セルロースアセテートピリジンジカルボキシレート、サリチル酸セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルサリチル酸セルロースアセテート、エチル安息香酸セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルエチル安息香酸セルロースアセテート、エチルフタル酸セルロースアセテート、エチルニコチン酸セルロースアセテート、およびエチルピコリン酸セルロースアセテートなどがある。

10 【0371】本発明者らは、下記のセルロース系ポリマーを使用すると極めて大きな濃度増大が得られることを見出した：ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMCAS)(たとえば、信越化学工業(株)から市販のLF、LG、MF、MG、HF、およびHGグレード品)；セルロースアセテートフタレート(CAP)(たとえば、イーストマン・ケミカル社から市販のHFおよびOEグレード品)；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)(たとえば、イーストマン・ケミカル社から市販のNFグレード品)；セルロースアセテートトリメリテート(CAT)(イーストマン・ケミカル社から市販)；およびヒドロキシプロピルメチルセルロース(たとえば、ダウ・ケミカル社から市販のE3PremLVグレード品)。

【0372】他の好ましい種類のポリマーは、中和された酸性ポリマーからなる。“中和された酸性ポリマー”とは、“酸性部分”または“酸性置換基”のかかなりのフラクションが“中和された”(すなわち、脱プロトン化されて形で存在している)酸性ポリマーを意味している。“酸性ポリマー”とは、相当数の酸性部分を有するポリマーを意味している。一般には、相当数の酸性部分とは、ポリマー1グラム当たり約0.1ミリ当量以上の酸性部分である。“酸性部分”は、水と接触するか、あるいは水中に溶解されると、少なくともある程度は水に水素カチオンを供与し、したがって水素イオン濃度を増大させることのできる十分に酸性である官能基を含む。この定義は、官能基がポリマーに共有結合しているときに、約10未満のpKaを有するあらゆる官能基もしくは“置換基”を含む。上記の定義内に含まれる官能基の代表的なものとしては、カルボン酸、チオカルボン酸、ホスフェート、フェノール性基(phenolic group)、およびスルホネートがある。このような官能基がポリマー(たとえばポリアクリル酸)の主要な構造を構成してもよいが、より一般的には、もとのポリマーの主鎖に共有結合しており、したがって“置換基”と呼ばれる。中和酸性ポリマーについては、本発明の譲受人に譲渡された、2001年7月22日付付願の“薬物と中和酸性ポリマーの医薬用組成物”と題する米国仮特許出願第60/300,256号(該特許出願を参照により本明細書に含める)に詳細に記載されている。

50 【0373】特定の濃度増大用ポリマーが本発明の混合

171

物中への使用に適していると説明されているが、このような濃度増大用ポリマーのブレンドも適している。したがって“濃度増大用ポリマー”とは、単独の濃度増大用ポリマーのほかに、濃度増大用ポリマーのブレンドも含むものとする。

#### 【0374】組成物の製造

本発明の組成物は、溶解性改良薬物形と、濃度増大用ポリマーもしくは濃度増大用ポリマーのブレンドとを乾式ミキシングまたは湿式ミキシングして組成物とすることによって製造する。ミキシングプロセスは、湿式造粒プロセスとコーティングプロセスのほかに物理的プロセスも含む。

【0375】ミキシング法としては、たとえば対流ミキシング、剪断ミキシング、または拡散ミキシングがある。対流ミキシングは、比較的多量の物質を、ブレードもしくはパドルや回転スクリューによって、あるいは粉末床を反転させることによって、粉末床のある部分から他の部分へ移動させることを含む。剪断ミキシングは、混合しようとする物質中に滑り面(slip planes)が形成されるときに行われる。拡散ミキシングは、単一粒子による位置の交換を含む。これらのミキシング法は、バッチ方式の装置を使用しても、あるいは連続方式の装置を使用しても行うことができる。バッチ方式に対して通常使用される装置はタンプリングミキサー(たとえばツインシェル)である。連続的ミキシングを行って組成物の均一性を向上させることができる。

【0376】微粉砕処理を行って本発明の組成物を製造することもできる。薬物と濃度増大用ポリマーとを分子レベルで混合せずにポリマーと薬物との分散物を形成させる、という意味において、一般には、薬物の物理的形態を変えない微粉砕条件が選択される。本発明での使用に適した従来のミキシング法と微粉砕法が、Lachmanらによる“The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (第3版, 1986)”に詳細に説明されている。

【0377】これとは別に、濃度増大用ポリマーを、溶解性改良薬物形の一部として、あるいは溶解性改良薬物形への添加剤として組み込むこともでき、この場合、溶解性改良薬物形を作製するときに、濃度増大用ポリマーと薬物とをミキシングする。たとえば、ナノ粒子薬物形の場合、機械的手段で処理して薬物物質の粒径を減少させる分散媒中にて、濃度増大用ポリマーを薬物中に組み込むことができる。別の例においては、濃度増大用ポリマーを薬物と一緒に脂質蛋白質またはコロイド状蛋白質に加えて、ソフトゲル薬物形を形成させることができる。

【0378】本発明の組成物は、上記の物理的混合物のほかに、薬物形と濃度増大用ポリマーを使用環境に供給するという目的を達成するデバイスまたはデバイス集合体を構成してもよい。たとえば、本発明の組成物は、薬物形と濃度増大用ポリマーとが剤形内にて別々の区域を

172

占める、という剤形の形態をとってもよい。したがって、哺乳類への経口投与の場合、剤形は、1つ以上の層が薬物形を含み、そして1つ以上の他の層が濃度増大用ポリマーを含む、という層状錠剤を形成してよい。これとは別に、剤形は被覆された錠剤であってもよく、このとき錠剤コアが薬物形を含み、コーティングが濃度増大用ポリマーを含む。さらに、薬物形と濃度増大用ポリマーは異なった剤形(たとえば、錠剤やビーズ)にて存在してもよく、また薬物形と濃度増大用ポリマーが、それらが使用環境において接触することができるように投与される限り、同時に投与しても、あるいは別々に投与してもよい。薬物形と濃度増大用ポリマーを別々に投与する場合、濃度増大用ポリマーは、薬物より前か、あるいは薬物と同時に供給するのが好ましい。

【0379】本発明の混合物中に存在する濃度増大用ポリマーと薬物形の割合は薬物形の種類および濃度増大用ポリマーの種類によって異なり、薬物対濃度増大用ポリマーの重量比は約0.01～約20の広い範囲で変わってよい。しかしながら、薬物の用量がかなり少ない場合(たとえば25mg以下)を除いて、ほとんどの場合において、薬物対ポリマーの重量比は0.05より大きく約5.0未満であるのが好ましく、また1以下の薬物対ポリマー重量比において、あるいは薬物の種類によっては0.2以下において薬物濃度の増大または相対的バイオアベイラビリティの増大が観察されることが多い。薬物用量が約25mg以下である場合、薬物対ポリマー重量比は0.05よりかなり小さくてよい。一般には、用量とは関係なく、薬物対ポリマー重量比が約0.75から0.10に減少すると、薬物濃度の増大または相対的バイオアベイラビリティの増大が起こる傾向にある。しかしながら、錠剤、カプセル、または懸濁液の全体としての量を低く保つという実際上の制約のために、満足できる結果が得られる限り、比較的高い薬物対ポリマー重量比を使用するのが望ましい場合が多い。満足できる結果をもたらす薬物対濃度増大用ポリマーの最大重量比は薬物の種類によって変わり、後述のインビトロおよび/またはインビボの溶解試験を行うことによって決定するのが最もよい。

#### 【0380】濃度の増大

濃度増大用ポリマーは、対照標準組成物と比較して、使用環境における薬物の濃度を向上させるよう充分な量にて存在する。少なくとも、本発明の組成物は、同等量の薬物を、濃度増大用ポリマーを含まない組成物の場合と同じ溶解性改良形にて含んだ対照標準と比較して濃度増大をもたらす。したがって、組成物を使用環境に投与したときに、該組成物が、同じ溶解性改良形の同等量の薬物を含んだ対照標準(濃度増大用ポリマーは含まない)に比較して改良された薬物濃度(これについての詳細は後述)をもたらすような充分な量にて濃度増大用ポリマーが存在する。

【0381】濃度増大用ポリマーが存在すると、薬物濃

173

度が平衡に達するのに必要な時間が増大する。実際、本発明の組成物を使用環境(たとえばGI管)に投与すると(この場合、溶解した薬物がGI液から吸収される)、薬物がその最も低い溶解性の形態に実質的に転化される前に、薬物の殆ど又は全部が吸収されることがある。平衡薬物濃度に対する溶解薬物濃度の典型的な増大は、1.25倍~20倍のオーダーであり、場合によっては20倍~100倍のオーダーである。たとえば、対照標準が1mg/mlの平衡濃度をもたらし、そして本発明の組成物が1.25mg/mlの最大薬物濃度をもたらす場合、該組成物は1.25倍の増大を示す。

【0382】濃度増大用ポリマーは、薬物を最初に溶解した後の、薬物の沈降速度または結晶化速度を遅くするように作用すると考えられる。前述したように、溶解薬物の、最初の溶解性改良形より低い溶解性形態への転化は、溶解に比較して速やかに起こるので、濃度増大用ポリマーが存在すると、それが存在しない場合よりはるかに高いトータル溶解薬物濃度を得ることが可能となる。したがって濃度増大用ポリマーが存在すると、薬物形によってもたらされる最初に増大した濃度を、少なくとも数分にわたって(場合によっては数時間にわたって)少なくともある程度は保持することが可能となる。

【0383】本発明の濃度増大用ポリマーは、溶解試験に付したときに、平衡濃度を超える増大した薬物濃度を、同等量の薬物形を含んだ対照標準組成物より長い時間にわたって使用環境にもたらす。すなわち、対照標準組成物が、平衡濃度を超える増大した薬物濃度を使用環境にもたらすとしても、その時間は、濃度増大用ポリマーを含有する本発明の組成物より短い。本発明の組成物は、平衡濃度を超える増大した薬物濃度を、濃度増大用ポリマーを含有しない対照標準組成物によってもたらされる薬物濃度より少なくとも15分長く、好ましくは少なくとも30分長く、さらに好ましくは少なくとも60分長く、そしてさらに好ましくは少なくとも90分長くもたすのが好ましい。

【0384】本明細書で使用している溶液中または使用環境における“薬物の濃度”とは、溶媒和したモノマー分子の形態で溶解することのできる薬物〔いわゆる遊離薬物(free drug)〕、あるいは他の薬物含有サブミクロン構造物、集成体、凝集物、またはミセルを表わしている。本明細書で使用している“使用環境”は、動物(たとえば哺乳類、特にヒト)のGI管、皮下(subdermal)スペース、鼻腔内スペース、口腔内スペース、鞘内スペース、眼内スペース、耳内スペース、皮下(subcutaneous)スペース、陰管、動脈血管と静脈血管、肺管、または筋肉組織のインビボ環境であってもよいし、あるいは試験溶液〔たとえば、リン酸塩緩衝生理的食塩水(PBS)やModel Fasted Duodenal(MFD)溶液〕のインビトロ環境であってもよい。適切なPBS溶液は、20mMのリン酸ナトリウム、47mMのリン酸カリウム、87mMのNaCl、および0.2mM

174

のKClを含み、pH6.5に調節された水溶液である。適切なMFD溶液は、上記のPBS溶液に7.3mMのタウロコール酸ナトリウムと1.4mMの1-パルミトイル-2-オレイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンを追加して得られる溶液である。

【0385】本発明の組成物をインビボにて、あるいはより簡単にはインビトロにて試験して、本発明の範囲内であるかどうかを確認することができる。組成物をPBS溶液またはMFD溶液に加え、攪拌して溶解を促進することによって、組成物を溶解試験に付すことができる。たとえば、PBSまたはMFDにおける濃度基準の少なくとも1つ以上に適合するか、あるいは動物のGI管に経口投与したときに濃度基準もしくはバイオアベイラビリティ基準の1つ以上に適合する組成物または投与方法は、本発明の組成物または方法である。

【0386】1つの態様においては、溶解性改良形の薬物と濃度増大用ポリマーとを含んだ本発明の組成物は、同等量の薬物形を含んでいるが濃度増大用ポリマーを含んでいない対照標準組成物によってもたらされる使用環境での薬物最大濃度の少なくとも1.25倍の使用環境での薬物最大濃度をもたらす。従来の組成物または対照標準組成物は、薬物形単独であるか、あるいは本発明の組成物における濃度増大用ポリマーの重量と同等の重量の不活性希釈剤と薬物形との組合わせである。本発明の組成物で達成される薬物の最大濃度は、対照標準によってもたらされる最大濃度の少なくとも2倍であるのが好ましく、少なくとも3倍であるのがさらに好ましい。

【0387】この溶解試験、または後述の溶解試験もしくはバイオアベイラビリティ試験のいずれかを使用してこのような比較を行う際には、投与される薬物形のトータル量が、有意の比較を行うことができる程度の充分な量であることが大切である。特に、本発明の組成物と対照標準組成物は、対照標準組成物によって達成される最大薬物濃度の少なくとも2倍のレベルにて、好ましくは少なくとも4倍のレベルにて、そしてさらに好ましくは少なくとも10倍のレベルにて投与しなければならない。

【0388】これとは別に、本発明の組成物は、使用環境への導入時点と、使用環境への導入後の約270分との間の少なくとも90分にわたって、同等量の薬物形を含んでいて濃度増大用ポリマーを含有していない対照標準組成物によってもたらされる溶解AUCの少なくとも1.25倍の溶解AUCをもたらす。溶解AUCは、特定の時間にわたっての時間に対する薬物濃度のプロットを積分して得られる値である。組成物または方法が本発明の一部であるかどうかを調べるために、少なくとも90分の時間に対して溶解AUCを算出する。使用環境への導入時点(時間=0)と使用環境への導入後の約270分との間の、いかなる時間も選択することができる。したがって許容しうる時間としては、たとえば、(1)使用環境への導入時点から、使用環境への導入後の90分まで；(2)使用環境への導入時点から、使用環境への導入後の180分まで；および(3)

175

使用環境への導入後の90分から、使用環境への導入後の180分まで；などがある。少なくとも1つの許容時間に対して溶解AUCの基準に適合すれば、組成物または方法は本発明の一部である。インビトロでのAUCの測定は、薬物組成物を、たとえばPBS溶液またはMFD溶液中に溶解した後に、薬物濃度を時間に対してプロットすることによって行うことができる。インビボでのAUCの測定(この場合、使用環境は、たとえばGI管である)はより複雑となる。GI液を時間の関数としてサンプリングすることが必要となり、したがって、インビトロの溶解試験またはインビボのバイオアベイラビリティ試験に比べて好ましいとは言えない。

【0389】好ましい実施態様においては、本発明の混合物を含んだ組成物は、薬物の相対バイオアベイラビリティの増大をもたらす。一般には、インビトロ試験法の1つを使用して評価され、本発明の一部であることが判明した本発明の組成物または方法は、インビボの試験においても同様の結果が得られる。本発明の組成物または方法における薬物のバイオアベイラビリティは、このような測定を行う上での従来法を使用して、動物(たとえば、哺乳類やヒト)に対してインビボで試験することができる。インビボでのバイオアベイラビリティの適切な尺度は“相対バイオアベイラビリティ”であり、これは、血漿薬物濃度もしくは血清薬物濃度を本発明の組成物もしくは方法に関して測定される時間に対してプロットすることにより求められる血漿AUCまたは血清AUCの、濃度増大用ポリマーを含まない対照標準組成物もしくは対照標準方法の血漿AUCまたは血清AUCに対する比であると定義される。

【0390】本発明の組成物は、上記の対照標準と比較して少なくとも1.25の相対バイオアベイラビリティを達成する。本発明の組成物によってもたらされる相対バイオアベイラビリティは、対照標準と比較して1.5以上であるのが好ましく、2以上であるのがさらに好ましく、3以上であるのがさらに好ましい。

【0391】本発明の組成物と方法は、1つ以上のインビトロ溶解試験、インビボ相対バイオアベイラビリティ試験、またはインビトロとインビボの両方の試験にパスする。

【0392】溶解試験における溶解薬物の濃度は通常、試験媒体をサンプリングし、溶解薬物の濃度を分析することによって測定する。誤った測定を招きやすい比較的大きな薬物粒子を避けるために、試験溶液を濾過するか、又は遠心分離処理する。“溶解薬物(dissolved drug)”は通常、0.45 $\mu$ mのシリンジフィルターを通過する物質、あるいは遠心分離後に上澄み液中に留まっている物質と見なされている。濾過は、サイエンティフィック・リソースズ社(Scientific Resources)からタイタン(TITAN)(登録商標)として市販されている13mm、0.45 $\mu$ mのニフ化ポリビニリデン製シリンジフィルターを使用し

176

て行うことができる。遠心分離は一般に、ポリプロピレン製マイクロ遠心分離管中で、約13,000Gにて約60秒遠心分離することによって行う。他の類似の濾過法または遠心分離法も使用することができ、有用な結果が得られる。たとえば、他のタイプのマイクロフィルターを使用すると、上記のフィルターを使用した場合に得られるより幾分高いか又は幾分低い値( $\pm 10\sim 40\%$ )が得られるが、それでも好ましい組成物として見なすことができる。当業者にとっては言うまでもないことであるが、この“溶解薬物”という定義は、溶媒和したモノマー薬物分子だけでなく、サブミクロンの寸法を有するポリマー薬物集成体等の広範囲の化学種(たとえば、薬物凝集体、ポリマーと薬物の混合物の凝集体、ミセル、ポリマーミセル、コロイド粒子、ポリマー/薬物錯体、および特定の溶解試験において濾液または上澄み液中に存在する他のこのような薬物含有化学種)も含む。

【0393】特定の理論で拘束されるつもりはないけれども、本発明の濃度増大用ポリマーは、不溶性薬物をある程度可溶化する(すなわち、遊離薬物の平衡濃度を高めるために)と同時に、薬物が最初に溶解された後に、薬物の沈降速度または結晶化速度を遅くするように作用すると考えられる。したがって、濃度増大用ポリマーが存在すると、薬物形によってもたらされる最初に増大した濃度を少なくとも部分的に、少なくとも数分間、場合によっては数時間保持することができる。さらに、薬物の溶解が遅くて、濃度増大用ポリマーが存在しないために薬物の沈降が遅い場合、濃度増大用ポリマーが存在すると、観察される最大薬物濃度は、濃度増大用ポリマーが存在しない場合に観察される濃度より実質的に高い。

【0394】薬物濃度を向上させるための1つの有望な方策は、濃度増大用ポリマーと溶解薬物を結びつけて“ポリマー/薬物集成体”を形成させることである。このような集成体は、ポリマーミセル、サイズが数ナノメートルから5000ナノメートルの範囲の高エネルギーポリマー-薬物凝集体、ポリマー安定化した薬物コロイド、またはポリマー/薬物錯体を含めた種々の形態を構成してよい。これとは別の考え方は、溶解薬物が溶液から沈降もしくは結晶化し始めるときに(たとえば核形成が始まるときに)、ポリマーをこれらの薬物凝集体または薬物核に吸着させ、これによって核形成プロセスまたは結晶成長プロセスを妨げるか、あるいは少なくとも遅らせることができる、というものである。いずれにしても、ポリマーが存在すると、溶解状態にあるか、あるいは少なくとも吸収に対して利用可能な状態の薬物の量を高めるよう作用する。上記の種々の薬物/ポリマー集成体中に存在する薬物は明らかにかなり不安定であり、薬物吸収プロセスに寄与することができる。

【0395】本発明の他の態様においては、本発明の組成物が上記の同じ対照標準組成物と比較して少なくとも1.25の相対バイオアベイラビリティをもたらすよう、濃



177

度増大用ポリマーが充分な量にて存在する。

【0396】本発明の他の態様においては、(1)薬物形と(2)濃度増大用ポリマーを同時投与するための方法が提供される。ポリマーが存在していない患者の使用環境において薬物形によってもたらされる最大濃度の少なくとも1.25倍の薬物最大濃度が使用環境において得られるよう、濃度増大用ポリマーが充分な量にて同時投与される。

【0397】本発明の他の態様においては、(1)薬物形と(2)濃度増大用ポリマーを同時投与するための方法が提供される。上記したのと同じ対照標準組成物によってもたらされる濃度対時間曲線のもとでの対応するエリアの少なくとも1.25倍の溶解エリアが、使用環境への導入時点と使用環境への導入後の約270分との間の少なくとも90分の時間に対する濃度対時間曲線(AUC)のもとで使用環境において得られるよう、濃度増大用ポリマーが充分な量にて同時投与される。

【0398】本発明の他の態様においては、(1)薬物形と(2)濃度増大用ポリマーを同時投与するための方法が提供される。上記したのと同じ対照標準組成物と比較して少なくとも1.25倍の相対バイオアベイラビリティが得られるよう、濃度増大用ポリマーが充分な量にて同時投与される。

#### 【0399】賦形剤と剤形

本発明の組成物中に存在する重要成分は、単純に言えば薬物形と濃度増大用ポリマーであるが、組成物中に他の賦形剤を組み込むことも有用である。これらの賦形剤は、薬物形/濃度増大用ポリマー混合物を錠剤、カプセル、懸濁液、懸濁液用粉末、クリーム、経皮貼布、およびデポー剤などに製剤するために、薬物形/濃度増大用ポリマー混合物と共に使用することができる。薬物と濃度増大用ポリマーは、剤形を実質的に変えない本位質的にいかなる方法でも他の剤形成分に加えることができる。さらに、前述したように、薬物形と濃度増大用ポリマーを別々に賦形剤と混合して、異なったピーズ、異なった層、異なったコーティング、異なったコア、あるいはさらには別個の剤形を形成することもできる。

【0400】極めて有用な賦形剤の1種は界面活性剤である。適切な界面活性剤としては、脂肪酸アルキルとスルホン酸アルキル；塩化ベンゼトニウム(ニュージャージー州フェアローンのLonza, Inc. から市販のHYAMINE(登録商標))等の市販の界面活性剤；DOCUSATE SODIUM(モントリオール州セントルイスのMallickrodt Spec. Chem. から市販)；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(デラウェア州ウィルミントンのICI Americas Inc. から市販のTWEEN(登録商標))；LIPOSORB(登録商標)P-20(ニュージャージー州パターソンのLipochem Inc. から市販)；CAPMUL(登録商標)POE-0(ウィスコンシン州ジェーンズビルのAbitec Corp. から市販)；および天然の界面活性剤(たとえば、タウロコール酸ナトリウム、1-

178

パルミトイル-2-オレイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、他のリン脂質、モノグリセリド、およびジグリセリドなど)；がある。このような物質は、湿潤を容易にすることによって溶解速度を高めるために(これにより最大溶解濃度が上昇する)、そしてさらに、錯体形成、包接化合物錯体の形成、またはミセルの形成等のメカニズムにより溶解薬物と相互作用させることによって薬物の結晶化または沈降を妨げるために使用するのが適切である。これらの界面活性剤は、組成物の最大5重量%を構成してよい。

【0401】酸、塩基、または緩衝剤等のpH調節剤を加えることも有益であり、これによって組成物の溶解速度を遅くすることもできるし(たとえば、ポリマーがアニオン性であるときは、クエン酸やコハク酸等の酸)、あるいは組成物を溶解速度を高めることもできる(たとえば、ポリマーがアニオン性であるときは、酢酸ナトリウムやアミン等の塩基)。

【0402】従来のマトリックス物質、錯化剤、可溶化剤、充填剤、崩壊剤、または結合剤を組成物の一部として加えることもできるし、あるいは湿式手段、機械的手段、または他の手段による粒状化を介して加えることもできる。これらの物質は、組成物の最大90重量%を構成してよい。

【0403】マトリックス物質、充填剤、または希釈剤の例としては、ラクトース、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、圧縮性糖(compressible sugar)、微晶質セルロース、粉末状セルロース、スターチ、予備ゼラチン化スターチ、デキストレート(dextrates)、デキストラン、デキストリン、マルトデキストリン、炭酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、三塩基性リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ポリキサマー(poloxamers)(たとえばポリエチレンポリプロピレンオキシド)、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースなどがある。

【0404】崩壊剤の例としては、スターチグリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、メチルセルロース、微晶質セルロース、粉末状セルロース、スターチ、予備ゼラチン化スターチ、およびアルギン酸ナトリウムなどがある。

【0405】錠剤結合剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストリン、エチルセルロース、ゼラチン、グアールガム、水素化植物油、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、液状グルコース、マルトデキストリン、ポリメタクリレート、ポビドン、予備ゼラチン化スターチ、アルギン酸ナトリ

179

ウム、スターチ、スクロース、トラガカント、およびゼインなどがある。

【0406】滑剤の例としては、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、水素化植物油、軽質鉱油、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、タルク、およびステアリン酸亜鉛などがある。

【0407】グライダント (glidants) の例としては、二酸化ケイ素、タルク、およびコーンスターチなどがある。当業界によく知られている賦形剤を含めた、他の従来形の賦形剤も本発明の組成物中に使用することができる。顔料、滑剤、および風味剤等の賦形剤は、一般には、通常の目的に合うよう、組成物の性質に悪影響を及ぼさないような量にて使用することができる。これらの賦形剤は、組成物を錠剤、カプセル、懸濁液、懸濁液用粉末、クリーム、および経皮貼布等に製剤するために使用することができる。

【0408】本発明の組成物は、薬物の投与に対して多種多様な剤形にて使用することができる。代表的な剤形は、乾燥状態にて、又は水を加えてペースト、スラリー、懸濁液、または溶液を形成させることにより再構成して経口摂取できる粉末もしくは顆粒；錠剤；カプセル；マルチ粒状物；および丸剤；である。種々の添加剤を本発明の組成物と共に混合、粉碎、または粒状化して、上記の剤形に適した物質を形成することができる。

【0409】幾つかの場合においては、全体としての剤形、あるいは剤形を構成する粒子、顆粒、またはビーズは、ポリマー（特に腸溶性ポリマー）で被覆されると優れた性能もつようになり、これにより剤形が胃を出ていくまで溶解を防ぐか又は遅らせることができる。代表的な腸溶性コーティング物質としては、HPMCAS、CAP、HPMC P、CAT、カルボン酸官能化ポリメタクリレート、およびカルボン酸官能化ポリアクリレートなどがある。

【0410】本発明の組成物は制御放出剤形にて投与することができる。このような剤形の1つでは、薬物形と濃度増大用ポリマーを含んだ組成物を、侵食性のポリマーマトリックスデバイス中に組み込む。侵食性マトリックスとは、高純度の水において侵食性、膨潤性、または溶解性であるか、あるいはポリマーマトリックスを十分にイオン化して侵食もしくは溶解を起こさせるのに酸または塩基の存在を必要とするという意味において、水性侵食性 (aqueous-erodible)、水膨潤性、または水性溶解性 (aqueous-soluble) のマトリックスであることを意味している。侵食性のポリマーマトリックスは、水性の使用環境と接触すると、水を吸収し、水性膨潤ゲル、または薬物形と濃度増大用ポリマーの混合物を捕捉した水性膨潤“マトリックス”を形成する。この水性膨潤マトリックスは、使用環境中において徐々に侵食、膨潤、崩

180

壊、あるいは溶解し、これにより使用環境への薬物混合物の放出が制御される。

【0411】これとは別に、本発明の組成物を非侵食性のマトリックスデバイスによって投与することもできるし、あるいは本発明の組成物を非侵食性のマトリックスデバイス中に組み込むこともできる。

【0412】これとは別に、本発明の組成物は、被覆された浸透圧制御放出剤形を使用して供給することもできる。この剤形は2つの成分を有する：すなわち、(a) 浸透剤と薬物形と濃度増大用ポリマーを混合状態にて含有する、あるいは別々の区域にて含有するコア；および(2) コアを取り囲んでいる非溶解性で且つ非侵食性のコーティング、このコーティングは、使用環境へのコアの一部または全部の押出しによって薬物の放出を引き起こすよう、水性使用環境からコアへの水の流入を抑える；である。本デバイスのコア中に含まれる浸透剤は、水性膨潤性で親水性のポリマー、オスモゲン (osmogen)、またはオスマジェント (osmagent) であってよい。コーティングは水性透過性 (aqueous-permeable) のポリマーであるのが好ましく、また少なくとも1つの供給ポートを有するのが好ましい。

【0413】これとは別に、本発明の組成物は、(a) 薬物形を含有する組成物；(b) 水膨潤性組成物 (水膨潤性組成物は、薬物含有組成物と水膨潤性組成物とで形成されるコア内にて、薬物含有組成物とは別個の区域を占める)；および(c) 水透過性で且つ水不溶性であって、それを貫く少なくとも1つの供給ポートを有する、コアを取り囲んでいるコーティング；の3つの成分を有する被覆ヒドロゲル制御放出剤形により供給することもできる。使用時には、コアがコーティングを通して水を吸収し、水膨潤性組成物が膨潤してコア内の圧力が上昇し、薬物含有組成物が流動化する。コーティングは完全性を保持したままであるので、薬物含有組成物が供給ポートから使用環境中に押出される。濃度増大用ポリマーは、別個の剤形にて供給してもよいし、薬物含有組成物中に組み込んでよいし、あるいは剤形に施されるコーティングの全部または一部を構成してもよい。

【0414】これとは別に、本発明の組成物は同時投与することができる。このことは、薬物形を、濃度増大用ポリマーとは別々にではあるが、濃度増大用ポリマーとほぼ同じ時間枠内で投与することができる、ということの意味している。したがって薬物形は、たとえば、濃度増大用ポリマー (別個の剤形となっている) とほぼ同じ時間にて摂取されるそれ自身の剤形として投与することができる。別々に投与する場合、これら2つの成分が使用環境において一緒に存在するように、一般には、薬物形と濃度増大用ポリマーを互いに60分以内に投与するのが好ましい。同時に投与しない場合、濃度増大用ポリマーは薬物形より前に投与するのが好ましい。

【0415】本発明の組成物を使用して適切な剤形を製



181

造する際に、上記の添加剤や賦形剤のほかに、当業者に公知の従来の物質や方法を使用することも有用であると思われる。

【0416】本発明の他の特徴と実施態様は下記の実施例から明らかになるが、これらの実施例は本発明を例示するためのものであって、これらの実施例によって本発明の範囲が限定されることはない。

#### 【0417】実施例1

ダナゾール、表面変性剤（ポリビニルピロリドン（PVP））、および濃度増大用ポリマーを含む医薬組成物を、以下の工程により製造する。

【0418】ダナゾール（Sterling Drug Inc. から超微粉形で購入することができる）を、PVP（GAFから購入することができる）および水の溶液に加える。溶液を約1週間転がし（roll）、均質混合物を作り出す。その後、この混合物を、ミル粉碎チャンパー（Willy A. Bachoffen AG Maschinenfabrikにより製造されたDYNOMILL, Model KDLなど）内で石英ガラス球を用いて微粉碎する。微粉碎は、平均粒子サイズが約400nm未満になるまで継続する。粒子サイズは、DuPont沈降場流動分画器（sedimentation field flow fractionator）を用いて測定できる。微粉碎した混合物に、濃度増大の達成に有効な量で濃度増大用ポリマーを加える。適切な濃度増大用ポリマーは、MFグレードのヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS-MF、Shin Etsuから入手可能）である。微粉碎した医薬組成物の溶液中の薬物の濃度は、上記のように測定することができる。これを、濃度増大用ポリマーを用いずに上記と全く同様に製造した対照組成物と、比較することができる。

#### 【0419】実施例2

600mlの円筒状ガラス容器のほぼ半分までを、直径約0.85~1.18mmの酸化ジルコニウム粉碎球（Zircoa, Inc.）で満たす。その後、約10.8gの超微粉ダナゾール、約3.24gのPVPおよび約201.96gの水を、ガラス容器に加える。ガラス容器を、その軸の周りを水平に“臨界速度”の57%で回転させる。臨界速度は、粉碎媒体の遠心分離が起こったときの粉碎用容器の回転速度と定義する。この速度では、粉碎球に作用する遠心力により、粉碎球は容器の内壁にしっかりと押しつけられ、保持される。好ましくない遠心分離を引き起こす条件は、簡単な物理的原理から算出することができる。

【0420】約5日間のボールミル粉碎の後、スラリーをスクリーンに通して粉碎媒体から分離し、沈降場流動分画器で粒子サイズを評価する。数平均粒径は、約400nm未満、好ましくは約100nm未満でなければならない。次に、濃度増大用ポリマーを、濃度増大の達成に有効な量で加える。適切な濃度増大用ポリマーには、

182

HPMCAS、CAT、CAP、HPMCPおよびHPMCが含まれる。その後、濃度増大用ポリマーを有さない対照を用いて、実施例1のとおりに試験を実施する。

#### 【0421】実施例3

容積が400mlで、2.75インチ（7.0cm）の直径を有する円筒状ガラス容器に、212mlの無鉛ガラス粉碎媒体を満たす。次に、約30.4gの超微粉ダナゾール、約9.12gのPVP、および約112.48gの高純度水を容器に加える。容器を、その軸の周りを水平に、1分あたり約80.4回転の制御された回転速度（臨界速度の50%）で、約5日間回転させる。スラリーをすぐに粉碎媒体から分離し、粒子サイズを評価し、誘導結合プラズマ発光（ICP）を用いて粉碎媒体の摩砕を評価する。沈降場流動分画器で測定した粒子サイズは、400nm未満、好ましくは約110nm~180nmの数平均径になるべきである。次に、濃度増大用ポリマーを、濃度増大の達成に有効な量で加える。適切な濃度増大用ポリマーには、HPMCAS、CAT、CAP、HPMCPおよびHPMCが含まれる。その後、濃度増大用ポリマーを有さない対照を用いて、実施例1のとおりに試験を実施する。

#### 【0422】実施例4

3ガロンの磁製ジャーに、直径0.85~1.18mmの無鉛ガラス球を約6100ml加える。次に、約1000gの超微粉ダナゾール、約300gのPVP、および約3700gの高純度水を加える。容器を、1分あたり39.5回転の回転速度（臨界速度の50%）で、約5日間転がす。液体スラリーを、スクリーンを用いて粉碎媒体から分離し、固体経口投与量の調製に使用する。平均粒子サイズは、400nm未満でなければならないが、より好ましくは、135~225nmでなければならない。次に、濃度増大用ポリマーを、濃度増大の達成に有効な量で加える。適切な濃度増大用ポリマーには、HPMCAS、CAT、CAP、HPMCPおよびHPMCが含まれる。その後、濃度増大用ポリマーを有さない対照を用いて、実施例1のとおりに試験を実施する。

#### 【0423】実施例5

50mlの粉碎チャンパーを装備した媒体ミル（Eiger Machinery Inc.により製造された“Mini”Motormill）を用いて、薬物のナノ粒子形を製造することができる。約27gのPVPを約183gの水に溶解し、50mmの“Cowles”型羽根を備えるスチール容器内で、その溶液が透明になり、未溶解PVPポリマーを含まなくなるまで、攪拌することができる。混合機の回転速度は、5000RPMに維持すべきである。このブレンドに、約90gの超微粉ダナゾールを、徐々に、同様に混合しながら30分間加える。その後、この配合物約200ccを、媒体ミルの保持タンクに加え、再循環させる。ミルには、0.75mm~1.0mmの直径を有する無鉛ガラスビーズ

183

(Glens Mills) を約42.5ml入れておくべきである。最終的な平均粒子サイズは約400nm未満、好ましくは約80nm~165nmでなければならない。次に、濃度増大用ポリマーを、濃度増大の達成に有効な量で加える。適切な濃度増大用ポリマーには、HPMCAS、CAT、CAP、HPMCPおよびHPMCが含まれる。その後、濃度増大用ポリマーを有さない対照を用いて、実施例1のとおりに試験を実施する。

#### 【0424】実施例6

ステロイドの5 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , -1'- (メチルスルホニル) -1'- H-プレグン-20-イノー [3, 2-c] -ピラゾル-17-オールのナノ粒子形を、酸化ジルコニウム粉砕ピーズを用いたボールミル粉砕により調製することができる。該ステロイドは、表面変性剤の非存在下で、レシチンの後添加を行い、必要な場合は音波処理工程で安定化させて凝集および急速な沈降を防ぐことにより、調製することができる。微粉砕していないステロイド粗粒子約5gのスラリーを、約0.85mm~1.18mmの直径を有するZirbeads (Zirco a Inc. により製造された) 約135mlと共に、約95gの高純度水と混合する。次に、スラリーを約86rpmの速度でボールミル粉砕する。微粉砕後、スラリーをスクリーンを通して粉砕媒体から分離する。この非安定化スラリー約1gを、10gのレシチン水溶液 (高純度水中に1重量%のCentrollex "P"、レシチンはCentral Soya Company, Inc. により製造された) に加え、激しく振とうして混合した後、超音波ホーン (horn) (Model 350 Branson Ultrasonic Power Supply、ホーン直径=0.5インチ (1.27cm)、電力設定=2) を用いた20秒間の音波処理工程に付す。微粉砕は、粒子サイズが約400nm未満になるまで継続すべきである。次に、濃度増大用ポリマーを、濃度増大の達成に有効な量で加える。適切な濃度増大用ポリマーには、HPMCAS、CAT、CAP、HPMCPおよびHPMCが含まれる。その後、濃度増大用ポリマーを有さない対照を用いて、実施例1のとおりに試験を実施する。

#### 【0425】実施例7

レシチンを非イオン界面活性剤のTriton X-200 (Rohm and Haasにより製造された) で置き換える点を除き、実施例6を繰り返すことができる。

#### 【0426】実施例8

レシチンをアカシアゴム (Eastman Kodak Co. から入手可能) で置き換える点を除き、実施例6を繰り返すことができる。

#### 【0427】実施例9

レシチンをラウリル硫酸ナトリウム (DuPont, Inc. からDuponol MEとして入手可能) で置

184

き換える点を除き、実施例6を繰り返すことができる。

#### 【0428】実施例10

レシチンをナトリウムビス (1-エチルヘキシル) スルホスクシネートで置き換える点を除き、実施例6を繰り返すことができる。

#### 【0429】実施例11

レシチンを、ポリエチレンオキシドとポリプロピレンオキシドのブロックコポリマーであるPluronic F68 (BASF Corp. から入手可能) で置き換える点を除き、実施例6を繰り返すことができる。

#### 【0430】実施例12

ステロイドの5 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , -1'- (メチルスルホニル) -1'- H-プレグン-20-イノー [3, 2-c] -ピラゾル-17-オールのナノ粒子形を、酸化ジルコニウム粉砕媒体を用いたボールミル粉砕により調製することができる。約70ccのZirco aを115ccの容器に加えた後、Sterling Drug Inc. から購入した微粉砕していない板状結晶ステロイド約2.5g、ならびに約0.75gのPluronic F68 (BASF) および約46.75gの高純度水を加える。得られた混合物を、臨界回転速度の50%でボールミル粉砕する。次に、混合物を粉砕媒体から分離する。その後、粒子サイズを測定して、平均粒子サイズが約400nm未満であることを確認する。続いて、濃度増大用ポリマーを、濃度増大の達成に有効な量で加える。適切な濃度増大用ポリマーには、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート (HPMCAS)、セルロースアセテートトリメリテート (CAT)、セルロースアセテートフタレート (CAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) が含まれる。その後、濃度増大用ポリマーを有さない対照を用いて、実施例1のとおりに試験を実施する。

#### 【0431】実施例13

Pluronic F68をCentrollex (登録商標) P (レシチン誘導体) で置き換える点を除き、実施例12を繰り返すことができる。

#### 【0432】実施例14

第1段階: 10gのクロスポビドン (Kollidon CL, BASF) を、該粉末を乳鉢中で継続的に混合しつつ、ジメチルホルムアミド中のグリセオフルビンの100mg/ml溶液20mlを徐々に加えることにより膨潤させる。その後、この方法で膨潤させた粉末を、減圧下、100℃の温度で、約12時間、または完全に乾燥するまで、オープン内に置く。

【0433】第2段階: 第1段階で得られた生成物2gを篩 (14メッシュ) に通して砕解した後、塩化メチレン蒸気で飽和させた気密封止容器内に室温で置く。ここで、塩化メチレン蒸気は、この溶媒で満たして該容器内

185

に置いた貯蔵器(receptacle)からのものである。約24時間後、この方法で処理した粉末を、減圧下、30℃のオープン内で約1時間乾燥させ、14メッシュの篩に通して篩い分けし、10分間混合する。

【0434】次に、濃度増大用ポリマーを、濃度増大の達成に有効な量で加える。適切な濃度増大用ポリマーは、MFグレードのヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMCAS-MF、Shin Etsuから入手可能)である。得られた医薬組成物からの使用環境での薬物の濃度は、上記のように測定することができる。これを、濃度増大用ポリマーを用いずに上記と全く同様に製造した対照組成物と、比較することができる。

#### 【0435】実施例15

第1段階：10gのクロスボイドン(Kollidon CI, BASF)を、該粉末を乳鉢中で継続的に混合しつつ、ジメチルホルムアミド中のグリセオフルビンの100mg/ml溶液2mlを徐々に加えることにより膨潤させる。その後、この方法で膨潤させた粉末を、減圧下、100℃の温度で、約12時間、または完全に乾燥するまで、オープン内に置く。

【0436】第2段階：第1段階で得られた粉末2gを、室温で、内部湿度90~92%の乾燥器内に置く。ここで、内部湿度は、処理する粉末を置く有孔床の下と同乾燥器底部に置いた適切な塩の水溶液により得られる。約24時間後、この方法で処理した粉末を、減圧下、80℃のオープン内で約1時間乾燥させ、14メッシュの篩に通して篩い分けし、10分間混合する。

【0437】次に、濃度増大用ポリマーを、濃度増大の達成に有効な量で加える。適切な濃度増大用ポリマーには、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMCAS)、セルロースアセテートトリメリテート(CAT)、セルロースアセテートフタレート(CAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)が含まれる。得られた医薬組成物からの使用環境での薬物の濃度は、上記のように測定することができる。これを、濃度増大用ポリマーを用いずに上記と全く同様に製造した対照組成物と、比較することができる。

#### 【0438】実施例16

第1段階：10gのクロスボイドン(Kollidon CI, BASF)を、該粉末を乳鉢中で継続的に混合しつつ、ジメチルホルムアミド中のグリセオフルビンの100mg/ml溶液20mlを徐々に加えることにより膨潤させる。その後、この方法で膨潤させた粉末を、減圧下、100℃の温度で、約12時間、または完全に乾燥するまで、オープン内に置く。

【0439】第2段階：第1段階で得られた粉末1gを、該粉末を約1.5時間ゆっくり混合しつつ、1ml

186

の脱イオン水を用いて乳鉢中で湿潤させる。膨潤させた粉末を、減圧下、80℃のオープン内で約1時間乾燥させる。その後、14メッシュの篩に通して砕解し、10分間混合する。

【0440】次に、濃度増大用ポリマーを、濃度増大の達成に有効な量で加える。適切な濃度増大用ポリマーには、HPMCAS、CAT、CAP、HPMCPおよびHPMCが含まれる。得られた医薬組成物からの使用環境での薬物の濃度は、上記のように測定することができる。これを、濃度増大用ポリマーを用いずに上記と全く同様に製造した対照組成物と、比較することができる。

#### 【0441】実施例17

第1段階：500gのクロスボイドンを、ジメチルホルムアミド中のグリセオフルビンの100mg/ml溶液1000mlで膨潤させる。ここで、この溶液は、高速粗砕機での混合を維持しつつクロスボイドンに加える。その後、膨潤させた粉末を、減圧下、100℃で約12時間オープン内で乾燥させ、続いて14メッシュの篩に通して砕解し、10分間混合する。

【0442】第2段階：第1段階で得られた粉末100gを、噴霧装置(WURSTER)を装備した空気圧式流動床(GLATT)内で浮遊させ、200mlの脱イオン水を1時間噴霧する。その後、熱風を流すことにより、流動床中で浮遊させたまま乾燥させる。続いて、粉末を捕集スリーブに回収し、14メッシュの篩に通して砕解し、10分間混合する。

【0443】次に、濃度増大用ポリマーを、濃度増大の達成に有効な量で加える。適切な濃度増大用ポリマーには、HPMCAS、CAT、CAP、HPMCPおよびHPMCが含まれる。得られた医薬組成物からの使用環境での薬物の濃度は、上記のように測定することができる。これを、濃度増大用ポリマーを用いずに上記と全く同様に製造した対照組成物と、比較することができる。

#### 【0444】実施例18

第1段階：3gのグリセオフルビンを、9gのクロスボイドンと混合する。この混合物1gを、回転している減圧下の回転フラスコ(ROTOVAPOR)内にN<sub>2</sub>雰囲気下(残留空気の排気後)で20分間置き、その間フラスコを235℃のシリコーン油浴に浸漬し続ける。その後、フラスコを室温に冷却し、粉末を抽出し、14メッシュの篩に通して篩い分けし、10分間混合する。

【0445】第2段階：第1段階で得られた粉末0.250gを、0.5mlの脱イオン水を用いて乳鉢中で湿潤させ、その間、粉末を均質に湿潤させるために、系を1.5時間激しく混合した。得られた湿潤粉末を、減圧下、80℃のオープン内で1時間乾燥させた後、14メッシュの篩に通して砕解し、10分間混合する。

【0446】次に、濃度増大用ポリマーを、濃度増大の達成に有効な量で加える。適切な濃度増大用ポリマーには、HPMCAS、CAT、CAP、HPMCPおよび

187

HPMCが含まれる。得られた医薬組成物からの使用環境での薬物の濃度は、上記のように測定することができる。これを、濃度増大用ポリマーを用いずに上記と全く同様に製造した対照組成物と、比較することができる。

#### 【0447】実施例19

3. 0gのユビデカレノンを、70℃の恒温容器中で溶解させる。1. 8gのレシチン(Phospholipon 100、Nattermann)を、音波処理(Soniprep、MSE)により溶融物に加える。70℃に加熱した2回蒸留水(bidistilled water) 95. 2gを、溶融ユビデカレノン中のレシチンの分散系に加える。続いて、温かい混合物を、高速ボルテックス(vortexing) (Ultra Turrax) に120秒間付す。その混合物を、70℃に加熱した水浴中に浸漬した高圧ホモジナイザー型Microfluidizer (Microfluidics Corp.) 中、900barで10分間均質化した後、冷却するために室温で放置する。

【0448】次に、濃度増大用ポリマーを、濃度増大の達成に有効な量で加える。適切な濃度増大用ポリマーには、HPMCAS、CAT、CAP、HPMCPおよびHPMCが含まれる。得られた医薬組成物からの使用環境での薬物の濃度は、上記のように測定することができる。これを、濃度増大用ポリマーを用いずに上記と全く同様に製造した対照組成物と、比較することができる。

#### 【0449】実施例20

3. 0gのユビデカレノンを、70℃の恒温容器中で溶解させる。1. 5gのレシチン(Phospholipon 100、Nattermann)を、音波処理(Soniprep、MSE)により溶融物に加える。300mgのグリココール酸ナトリウムを、95. 2gの2回蒸留水に溶解し、溶液を70℃に加熱する。加熱した水相を、溶融ユビデカレノン中のレシチンの混合物に加える。温かい混合物を、高速ボルテックス(Ultra Turrax) に120秒間付す。その混合物を、70℃に加熱した水浴中に浸漬した高圧ホモジナイザー型Microfluidizer (Microfluidics Corp.) 中、900barで10分間均質化した後、冷却するために室温で放置する。

【0450】次に、濃度増大用ポリマーを、濃度増大の達成に有効な量で加える。適切な濃度増大用ポリマーには、HPMCAS、CAT、CAP、HPMCPおよびHPMCが含まれる。得られた医薬組成物からの使用環境での薬物の濃度は、上記のように測定することができる。これを、濃度増大用ポリマーを用いずに上記と全く同様に製造した対照組成物と、比較することができる。

#### 【0451】実施例21

3. 0gのユビデカレノンを、70℃の恒温容器中で溶解させる。1. 8gのレシチン(Phospholipon 100、Nattermann)を、音波処理

188

(Soniprep、MSE)により溶融物に加える。380mgのグリココール酸ナトリウムを、94. 8gの2回蒸留水に溶解し、溶液を70℃に加熱する。加熱した水相を、溶融ユビデカレノン中のレシチンの混合物に加える。その後、温かい混合物を、高速ボルテックス(Ultra Turrax) に120秒間付す。その混合物を、70℃に加熱した水浴中に浸漬した高圧ホモジナイザー型Microfluidizer (Microfluidics Corp.) 中、900barで10分間均質化した後、冷却するために室温で放置する。

【0452】次に、濃度増大用ポリマーを、濃度増大の達成に有効な量で加える。適切な濃度増大用ポリマーには、HPMCAS、CAT、CAP、HPMCPおよびHPMCが含まれる。得られた医薬組成物からの使用環境での薬物の濃度は、上記のように測定することができる。これを、濃度増大用ポリマーを用いずに上記と全く同様に製造した対照組成物と、比較することができる。

#### 【0453】実施例22

2. 5gのユビデカレノンを、70℃の恒温容器中で溶解させる。450mgのレシチン(Phospholipon 100、Nattermann)を、音波処理(Soniprep、MSE)により溶融物に加える。210mgのグリココール酸ナトリウムを、46. 8gの2回蒸留水に溶解し、溶液を70℃に加熱する。加熱した水相を、溶融ユビデカレノン中のレシチンの混合物に加える。70℃でブローブ音波処理(Soniprep、MSE)を120分間行くと、ユビデカレノンのナノ粒子の微細混合物が得られる。室温に冷却した後、蒸発水を置き換える。混合物を、実験室の遠心分離機により4000rpmで20分間遠心分離して、音波処理ブローブの金属くず(metal shed)を除去する。

【0454】次に、濃度増大用ポリマーを、濃度増大の達成に有効な量で加える。適切な濃度増大用ポリマーには、HPMCAS、CAT、CAP、HPMCPおよびHPMCが含まれる。得られた医薬組成物からの使用環境での薬物の濃度は、上記のように測定することができる。これを、濃度増大用ポリマーを用いずに上記と全く同様に製造した対照組成物と、比較することができる。

#### 【0455】実施例23～29

実施例23～29では、ジブラシドンメシレートとスルホブチルエーテルシクロデキストリン(SBEC D)の錯体を形成させ、その錯体を、さまざまな濃度増大用ポリマーと混合した。各錯体/ポリマー混合物の溶解性能を、in vitroでの試験で評価した。

【0456】ジブラシドン錯体を、以下の手順を用いて形成させた。最初に、1. 1374gのSBEC Dを、37℃に温度制御したチャンパー内で約5分間攪拌することにより、3. 16gの水に溶解した。次に、0. 2169gのジブラシドンメシレートを加え、溶液を温か

189

いチャンバーから取り出し、室温で約1分間撹拌した。透明な溶液を凍結させ、水を凍結乾燥により除去して、乾燥粉末を得た。錯体には、16.02重量%のジブラシドンメシレート、または11.74重量%の活性薬物が含有されていた。

【0457】さまざまな濃度増大用ポリマーと混合した錯体からのジブラシドンの溶解を、微量遠心分離法を用いた *in vitro* での溶解試験で評価した。ジブラシドン錯体の試料6.13mgを、0.061mg (1重量%)、0.307mg (5重量%)、または0.613mg (10重量%) のポリマーを含む微量遠心分離管内に置いた。ポリマーの量は、錯体の重量を基準とした重量%で表す。実施例23は、1重量%のMFグレードのHPMCAS (Shin Etsu, 東京, 日本からのHPMCAS-MF) との錯体の混合物を含んでいた。実施例24は、5重量%のHPMCAS-MFとの錯体の混合物を含んでいた。実施例25は、10重量%のHPMCAS-MFとの錯体の混合物を含んでいた。実施例26は、1重量%のHFグレードのHPMCAS (Shin Etsu, 東京, 日本からのHPMCAS-HF) との錯体の混合物を含んでいた。実施例27は、1重量%のCAP (Eastman Chemical Co., Kingsport, TennesseeからのNFグレード) との錯体の混合物を含んでいた。実施例28は、1重量%のカルボキシメチルエチルセルロース (CMEC) (Freund Indust

190

rial Co. Ltd., 東京, 日本) との錯体の混合物を含んでいた。実施例29は、5重量%のCMECとの錯体の混合物を含んでいた。試験は、2回繰り返して実施した。管を、37℃に温度制御したチャンバー内に置き、1.8mlの50mM 4-モルホリンプロパンスルホン酸 (MOPS) 緩衝液を150mM NaCl (pH 7.4) と共に加えた。試料を、ボルテックスミキサーを用いて約60秒間すみやかに混合した。その試料を、37℃、13000Gで1分間遠心分離した。次に、得られた上澄み溶液をサンプリングし、メタノールで1:4 (体積に基づく) に希釈した後、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により分析した。Phenomenex Ultracarb 5 ODS HPLCカラムを、60体積%の0.02MKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH 3.0) および40体積%のアセトニトリルの移動相を用いて使用した。UV検出は、254nmで測定した。管の内容物をボルテックスミキサーで混合し、次の試料を採取するまで37℃で静かに放置した。試料は、4、10、30、60、および90分目に捕集した。対照1 (C1) については、6.13mgのジブラシドン錯体を、濃度増大用ポリマーを試験溶液に入れずに試験した。対照2 (C2) は、0.982mgのジブラシドンメシレートのみからなっていた。これらの試料中に得られた薬物の濃度を、以下に示す。

【0458】

【表1】

191

192

表 1

| 実施例                                  | 時間<br>(min) | ジブラシドン<br>濃度<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | AUC<br>( $\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$ ) |
|--------------------------------------|-------------|--------------------------------------|--|
| 23<br>SBECD 錯体 + 1 wt%<br>HPMCAS-MF  | 0           | 0                                    | 0  |
|                                      | 4           | 204                                  | 400  |
|                                      | 10          | 88                                   | 1300   |
|                                      | 30          | 64                                   | 2800   |
|                                      | 60          | 70                                   | 4800   |
|                                      | 90          | 62                                   | 6800   |
| 24<br>SBECD 錯体 + 5 wt%<br>HPMCAS-MF  | 0           | 0                                    | 0  |
|                                      | 4           | 227                                  | 500  |
|                                      | 10          | 172                                  | 1700   |
|                                      | 30          | 53                                   | 3900   |
|                                      | 60          | 29                                   | 5100   |
|                                      | 90          | 50                                   | 6300   |
| 25<br>SBECD 錯体 + 10 wt%<br>HPMCAS-MF | 0           | 0                                    | 0  |
|                                      | 4           | 254                                  | 500  |
|                                      | 10          | 202                                  | 1900   |
|                                      | 30          | 48                                   | 4400   |
|                                      | 60          | 39                                   | 5700   |
|                                      | 90          | 33                                   | 6800   |
| 26<br>SBECD 錯体 + 1 wt%<br>HPMCAS-HF  | 0           | 0                                    | 0  |
|                                      | 4           | 194                                  | 400  |
|                                      | 10          | 78                                   | 1200   |
|                                      | 30          | 26                                   | 2200   |
|                                      | 60          | 24                                   | 3000   |
|                                      | 90          | 18                                   | 3600   |
| 27<br>SBECD 錯体 + 1 wt%<br>CAP        | 0           | 0                                    | 0  |
|                                      | 4           | 196                                  | 400  |
|                                      | 10          | 132                                  | 1400   |
|                                      | 30          | 82                                   | 3500   |
|                                      | 60          | 44                                   | 5400   |
|                                      | 90          | 58                                   | 6900   |

【0459】

【表 2】

193

194

| 実施例                            | 時間<br>(min) | ジブラシドン<br>濃度<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | AUC<br>( $\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$ ) |
|--------------------------------|-------------|--------------------------------------|--|
| 28<br>SBECD 錯体 + 1 wt%<br>CMEC | 0           | 0                                    | 0  |
|                                | 4           | 236                                  | 500  |
|                                | 10          | 92                                   | 1500   |
|                                | 30          | 43                                   | 2800   |
|                                | 60          | 49                                   | 4200   |
|                                | 90          | 47                                   | 5600   |
| 29<br>SBECD 錯体 + 5 wt%<br>CMEC | 0           | 0                                    | 0  |
|                                | 4           | 276                                  | 600  |
|                                | 10          | 174                                  | 1900   |
|                                | 30          | 46                                   | 4100   |
|                                | 60          | 41                                   | 5400   |
|                                | 90          | 46                                   | 6700   |
| C1<br>SBECD 錯体                 | 0           | 0                                    | 0  |
|                                | 4           | 12                                   | 0  |
|                                | 10          | 10                                   | 100  |
|                                | 30          | 7                                    | 300  |
|                                | 60          | 6                                    | 500  |
|                                | 90          | 8                                    | 700  |
| C2<br>ジブラシドン<br>メシレート          | 0           | 0                                    | 0  |
|                                | 4           | 3                                    | 0  |
|                                | 10          | 1                                    | 0  |
|                                | 30          | 1                                    | 0  |
|                                | 60          | 1                                    | 0  |
|                                | 90          | 1                                    | 100  |

【0460】実施例23～29、ならびに対照C1およびC2の溶解試験の結果を、表2に要約する。

【0461】

【表3】

表2

| 実施例                   | 濃度増大用<br>ポリマー*<br>濃度 | ポリマーの量<br>(錯体の wt%) | $C_{\text{max},90}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $AUC_{90}$<br>( $\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$ ) |
|-----------------------|----------------------|---------------------|---|---|
| 23                    | HPMCAS-MF            | 1                   | 204   | 6800  |
| 24                    | HPMCAS-MF            | 5                   | 227   | 6300  |
| 25                    | HPMCAS-MF            | 10                  | 254   | 6800  |
| 26                    | HPMCAS-HF            | 1                   | 194   | 3600  |
| 27                    | CAP                  | 1                   | 198   | 6900  |
| 28                    | CMEC                 | 1                   | 236   | 5600  |
| 29                    | CMEC                 | 5                   | 276   | 6700  |
| C1<br>SBECD<br>錯体     | 含まない                 | —                   | 12  | 700   |
| C2<br>ジブラシドン<br>メシレート | 含まない                 | —                   | 3   | 100   |

\*ポリマーの名称：HPMCAS=ヒドロキシプロピルメチルセルロース  
アセテートスクシネート、CAP=セルロースアセテートフタレート、

CMEC=カルボキシメチルエチルセルロース

【0462】表2のデータからわかるように、濃度増大用ポリマーと混合したジブラシドン錯体は、錯体単独の場合の1.6～2.3倍の $C_{\text{max},90}$ 値と、錯体単独の場合の5～10倍の $AUC_{90}$ 値を提供する。薬物単独（C2）

と比較した錯体（C1）の溶解性能は、錯体が、溶解性が改善した形であることを示している。

【0463】実施例30～33

実施例30～33では、ジブラシドンメシレートの錯体



195

をさまざまなシクロデキストリンを用いて形成させ、その錯体をそれぞれ、濃度増大用ポリマーとしての1重量%のHPMCAS-MFと混合した。各錯体/ポリマー混合物の溶解性能を、*in vitro*での試験で評価した。

【0464】ジブラシドン錯体を、微量遠心分離管内で薬物、シクロデキストリン、およびポリマーと一緒に混合することにより形成させた。薬物およびシクロデキストリンの量は、薬物/シクロデキストリンのモル比が1/1.25になるように選択した。HPMCASを、錯体の総重量の1重量%と等しい量で加えた。実施例30は、0.982mgのジブラシドンメシレート、4.715mgのSBECD、および0.057mgのHPMCAS-MFの混合物を含んでいた。実施例31は、0.982mgのジブラシドンメシレート、2.853mgのヒドロキシプロピル $\beta$ -シクロデキストリン（HPCD）、および0.038mgのHPMCAS-MFの混合物を含んでいた。実施例32は、0.982mgのジブラシドンメシレート、2.474mgの $\beta$ -シク

196

ロデキストリン、および0.035mgのHPMCAS-MFの混合物を含んでいた。実施例33は、0.982mgのジブラシドンメシレート、2.827mgの $\gamma$ -シクロデキストリン、および0.038mgのHPMCAS-MFの混合物を含んでいた。対照3（C3）は、ジブラシドンメシレートとSBECDの混合物を含み、濃度増大用ポリマーを含んでいなかった。対照4（C4）は、ジブラシドンメシレートとHPCDの混合物を含み、濃度増大用ポリマーを含んでいなかった。（ $\beta$ -シクロデキストリンおよび $\gamma$ -シクロデキストリンの錯体は、濃度増大用ポリマーを用いない試験を行わなかった。）

濃度増大用ポリマーと混合したこれらの錯体からのジブラシドンの溶解を、上記実施例に記載した*in vitro*での溶解試験を用いて評価した。結果を表3に示す。

【0465】

【表4】

表3

| 実施例                                    | 時間<br>(mins) | ジブラシドン<br>濃度<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | AUC<br>( $\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$ ) |
|--|--------------|--------------------------------------|--|
| 30<br>SBECD 錯体 +1 wt% HPMCAS-MF        | 0            | 0                                    | 0  |
|  | 4            | 167                                  | 300  |
|  | 10           | 82                                   | 1100   |
|  | 30           | 31                                   | 2200   |
|  | 60           | 25                                   | 3100   |
|  | 90           | 18                                   | 3700   |
| 31<br>HPCD 錯体 +1 wt% HPMCAS-MF         | 0            | 0                                    | 0  |
|  | 4            | 52                                   | 100  |
|  | 10           | 20                                   | 300  |
|  | 30           | 35                                   | 900  |
|  | 60           | 30                                   | 1800   |
|  | 90           | 17                                   | 2600   |
| 32<br>$\beta$ -CD 錯体 +1 wt% HPMCAS-MF  | 0            | 0                                    | 0  |
|  | 4            | 26                                   | 100  |
|  | 10           | 34                                   | 200  |
|  | 30           | 29                                   | 900  |
|  | 60           | 36                                   | 1800   |
|  | 90           | 17                                   | 2600   |
| 33<br>$\gamma$ -CD 錯体 +1 wt% HPMCAS-MF | 0            | 0                                    | 0  |
|  | 4            | 14                                   | 0  |
|  | 10           | 4                                    | 100  |
|  | 30           | 18                                   | 300  |
|  | 60           | 10                                   | 700  |
|  | 90           | 10                                   | 1000   |
| C3<br>SBECD 錯体                         | 0            | 0                                    | 0  |
|  | 4            | 9                                    | 0  |
|  | 10           | 11                                   | 100  |
|  | 30           | 5                                    | 200  |
|  | 60           | 10                                   | 500  |
|  | 90           | 6                                    | 700  |

197

198

【0466】

【表5】

| 実施例           | 時間<br>(mins) | ジブラシドン<br>濃度<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | AUC<br>( $\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$ ) |
|---------------|--------------|--------------------------------------|--|
| C4<br>HPCD 錯体 | 0            | 0                                    | 0  |
|               | 4            | 10                                   | 0  |
|               | 10           | 6                                    | 100  |
|               | 30           | 6                                    | 100  |
|               | 60           | 16                                   | 300  |
|               | 90           | 15                                   | 1100   |

【0467】実施例30～33、ならびに対照C3およびC4の溶解試験の結果を、表4に要約する。

【0468】

【表6】

表4

| 実施例             | シクロデキストリン    | $C_{\text{max}90}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $AUC_{90}$<br>( $\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$ ) |
|-----------------|--------------|--|---|
| 30              | SBECD        | 167  | 3700  |
| 31              | HPCD         | 52   | 2600  |
| 32              | $\beta$ -CD  | 36   | 2600  |
| 33              | $\gamma$ -CD | 18   | 1000  |
| C3<br>ポリマーを含まない | SBECD        | 11   | 700   |
| C4<br>ポリマーを含まない | HPCD         | 16   | 1100  |

【0469】表4のデータからわかるように、濃度増大用ポリマーと混合したジブラシドンSBECD錯体は、対照C3の場合の15.2倍の $C_{\text{max}90}$ と、対照C3の場合の5.3倍の $AUC_{90}$ を提供する。濃度増大用ポリマーと混合したジブラシドンHPCD錯体は、対照C4の場合の3.3倍の $C_{\text{max}90}$ と、対照C4の場合の2.4倍の $AUC_{90}$ を提供する。実施例32および33は、

薬物単独の場合(C2、表2)の12および6倍の $C_{\text{max}90}$ 値と、薬物単独の場合の26および10倍の $AUC_{90}$ 値を提供した。

【0470】本発明を、その特定の態様に特に関連して詳細に記載してきたが、本発明の精神および範囲内で変動および修正が生じてよいことは、理解されるであろう。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

識別記号

F I

テマコード (参考)

A 6 1 K 47/32  
47/36  
47/40  
47/42

A 6 1 K 47/32  
47/36  
47/40  
47/42

(72) 発明者 ドウェイン・トーマス・フリーセン  
アメリカ合衆国オレゴン州97702, ペンド,  
カーラント・ウェイ 60779

40 Fターム(参考) 4C076 AA11 BB01 CC29 CC30 CC32  
DD29 EE09 EE16 EE32 EE39  
EE42 FF13 FF34  
4C086 BC13 BC28 BC80 DA12 GA07  
GA16 MA01 MA05 MA17 MA52  
NA11 ZC20